UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

FABÍOLA PANSANI MANIGLIA

Efeitos da administração de ácido acetilsalicílico nos
marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo
em pacientes em hemodiálise

Ribeirão Preto
2013

FABÍOLA PANSANI MANIGLIA

Efeitos da administração de ácido acetilsalicílico nos
marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo
em pacientes em hemodiálise

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de mestre em Ciências
Médicas.

Área de concentração: Clínica Médica

Opção: Investigação Biomédica

Orientador: Prof. Dr. José Abrão Cardeal da Costa

Ribeirão Preto

2013

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Nome: MANIGLIA, Fabíola Pansani

Título: Efeitos da administração de ácido acetilsalicílico nos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes em hemodiálise

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha mãe e aos meus avós
(*in memoriam*), pelos princípios que me guiam e
pelo amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me proporcionado uma vida abençoada com saúde, sabedoria e principalmente, cercada de pessoas especiais.

À minha mãe, por ser um exemplo de mulher e amiga, por me ensinar os valores mais importantes na vida, e por ser meu porto de segurança e amor.

Ao meu pai, pelo exemplo de profissional, que por meio da dedicação ao seu trabalho, possibilitou que os meus sonhos profissionais se tornassem realidade.

Ao meu namorado, por enriquecer a minha vida com amor e humildade e pela paciência e compreensão durante toda a nossa convivência.

À minha irmã e aos meus familiares e amigos, que apesar de algumas vezes distantes, incentivaram e torceram pelo sucesso desta jornada. Vocês foram fundamentais!

Ao meu querido orientador, Prof. Dr. José Abrão Cardeal da Costa, pela confiança no meu trabalho, pelo apoio constante e especialmente pela oportunidade de aprendizado e pela rica e prazerosa convivência.

À Renata Moneda A. Santos, exemplo de dedicação e competência como nutricionista, a quem sempre irei me espelhar na prática profissional.

Às Profas. Dras. Denise Mafra e Elen Almeida Romão pela gentileza e paciência nas correções da dissertação e pelo exemplo de competência e compromisso com a ciência.

Aos professores do Curso de Nutrição e Metabolismo da FMRP, Paula Garcia Chiarello e Alceu A. Jordão Júnior e à técnica em laboratório, Paula Payão Ovidio, pelas oportunidades de aprendizado e pelas contribuições importantes neste trabalho.

Aos pacientes das unidades de diálise, que por meio de suas lutas diárias pela vida contribuíram para o meu aprendizado e, mais que tudo, para o meu desenvolvimento espiritual.

À equipe de enfermagem, aos médicos e residentes, pela ajuda e contribuição intelectual, pelas brincadeiras que muitas vezes foram fundamentais para que essa jornada se tornasse mais leve e descontraída e, especialmente, por me mostrarem o quão especial é a atividade do “cuidar”.

Aos escriturários, copeiros e demais funcionários das unidades de diálise, que indiretamente proporcionaram condições excelentes para a realização deste trabalho.

Às companheiras de pós-graduação, Vivianne Reis, Mariana Bibian e Maísa Sanches, que ao longo desta jornada se tornaram amigas muito especiais.

E finalmente àquela que despertou em mim a paixão pela pesquisa, mostrou que somos instrumentos importantes na melhoria da qualidade de vida das pessoas e, principalmente, serviu-me de inspiração constante, Profa. Dra. Semíramis Martins Álvares Domene.

"Talvez meio caminho andado seja a gente acreditar no que faz. Mas acima de tudo, o que mais nos incentiva, o que mais nos valoriza - e também mais nos torna conscientes de nossa responsabilidade - é saber que outros creem em nós. E não há palavras que descrevam o que sentimos ao saber dos sacrifícios a que se impõe por crerem não apenas em nós, mas também no que cremos".

Albert Einstein

RESUMO

MANIGLIA, F. P. **Efeitos da administração de ácido acetilsalicílico nos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes em hemodiálise.** 2013. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

A inflamação e o estresse oxidativo são condições frequentes em indivíduos com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise (HD) e influenciam o seu estado clínico e nutricional. O objetivo do trabalho foi analisar os efeitos do uso de ácido acetilsalicílico (AAS) nos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo de indivíduos em HD e investigar possíveis associações entre estes marcadores e as características pessoais, clínicas e nutricionais da população estudada. A amostra inicial foi composta por 42 pacientes em HD, dos quais 36 concluíram o estudo. Houve predomínio de indivíduos do sexo masculino (57,1%) e o diabetes *mellitus* (DM) foi a principal causa de perda da função renal. A média de idade dos participantes foi de $51,3 \pm 15,5$ anos e o tempo médio de tratamento hemodialítico correspondeu a $41,1 \pm 38,6$ meses. O Índice de Massa Corporal (IMC) médio foi de $24,9 \pm 6,1$ kg/m² e o *Malnutrition Inflammation Score* (MIS) indicou 66,7% de adequação do estado nutricional. As coletas de sangue ocorreram antes da intervenção medicamentosa e aos 30 e 60 dias de uso da dose não considerada anti-inflamatória (300mg) do AAS. As variáveis bioquímicas avaliadas foram: proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us), albumina, total de hidroperóxidos (FOX), glutatona reduzida (GSH), malondialdeído (MDA) e vitaminas A e E. O uso do AAS promoveu redução da PCR-us somente aos 60 dias de uso do medicamento ($8,30 \pm 9,09$ vs $6,37 \pm 8,90$, $p=0,01$). As concentrações séricas de albumina diminuíram aos 30 ($5,21 \pm 0,59$ vs $4,85 \pm 0,81$, $p<0,01$) e 60 dias de intervenção ($4,85 \pm 0,81$ vs $3,70 \pm 0,40$, $p<0,01$). Houve aumento de FOX ($0,20 \pm 0,08$ vs $0,38 \pm 0,18$, $p<0,01$) e da GSH ($3,86 \pm 1,02$ vs $4,41 \pm 1,14$, $p<0,01$) aos 30 dias de intervenção. Aos 60 dias de uso do AAS houve diminuição das concentrações de FOX ($0,38 \pm 0,18$ vs $0,17 \pm 0,06$, $p<0,01$) e GSH ($4,41 \pm 1,14$ vs $1,25 \pm 0,51$, $p<0,01$), quando comparadas com as concentrações dos 30 dias de intervenção. Os valores séricos de MDA não se alteraram durante o estudo. Houve redução da vitamina A aos 30 dias de uso do AAS ($3,20 \pm 1,2$ vs $2,78 \pm 0,86$, $p<0,01$) e aumento das concentrações séricas de vitamina E aos 60 dias de intervenção ($20,80 \pm 6,44$ vs $22,93 \pm 7,86$, $p<0,05$). No final da intervenção, o uso do AAS promoveu diminuição da inflamação, mesmo com a redução das concentrações séricas de albumina, e aumento da peroxidação lipídica. As variáveis pessoais, clínicas e nutricionais dos participantes apresentaram associações com os marcadores bioquímicos avaliados, mas estas associações não foram influenciadas pelo uso do AAS.

Palavras-chave: Hemodiálise. Ácido Acetilsalicílico. Inflamação. Estresse oxidativo. Vitaminas antioxidantes.

ABSTRACT

MANIGLIA, F. P. **Effects of acetylsalicylic acid administration on inflammatory and oxidative stress markers in patients in dialyses.** 2013. Dissertation (Master's degree) – Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo. Ribeirão Preto, 2013.

Inflammation and oxidative stress are frequent conditions in individuals with chronic kidney disease (CKD) on hemodialysis (HD) and influence its clinical and nutritional status. The aim of this study was to analyze the effects of acetylsalicylic acid (ASA) in inflammatory markers and oxidative stress in HD individuals, investigating possible associations between these markers and the personal, clinical, and nutrition characteristics of the population studied. The initial sample was composed of 42 HD patients, of which 36 completed the study. There was a predominance of males, 57.1%, and the main cause of loss of renal function was diabetes *mellitus* (DM). The average age of participants was 51.3 ± 15.5 years and mean duration of hemodialysis treatment corresponded to 41.1 ± 38.6 months. The mean Body Mass Index (BMI) was 24.9 ± 6.1 kg / m² and the Malnutrition Inflammation Score (MIS) showed that 66.7% of patients had appropriate nutritional status. Blood samples were collected before drug intervention at 30 and 60 days of use of ASA (300mg), this dose is not considered anti-inflammatory. Biochemical variables evaluated were: high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), albumin, total hydroperoxides (FOX), reduced glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA) and vitamins A and E. The use of ASA produced a decreased of hs-CRP only after 60 days of the drug use (8.30 ± 9.09 vs. 6.37 ± 8.90 , $p=0.01$). Serum albumin decreased at 30 (5.21 ± 0.59 vs. 4.85 ± 0.81 , $p<0.01$) and 60 (4.85 ± 0.81 vs. 3.70 ± 0.40 , $p<0.01$) days of intervention. There was an increase of FOX (0.20 ± 0.08 vs. 0.38 ± 0.18 , $p<0.01$) and GSH (3.86 ± 1.02 vs. 4.41 ± 1.14 , $p<0.01$) after 30 days of intervention. After 60 days of use of ASA occurred a decrease the concentrations of FOX (0.38 ± 0.18 vs. 0.17 ± 0.06 , $p<0.01$) and GSH (4.41 ± 1.14 vs. 1.25 ± 0.51 , $p<0.01$) when compared with the concentrations of the 30 days of intervention. Serum levels of MDA did not change during the study. There was a reduction of vitamin A after 30 days of use of ASA (3.20 ± 1.2 vs. 2.78 ± 0.86 , $p<0.01$) and increased serum concentrations of vitamin E at 60 days of intervention (20.80 ± 6.44 vs. 22.93 ± 7.86 , $p<0.05$). At the end of intervention the ASA usage caused a reduction of inflammation, despite the serum albumin reduction, and increased lipid peroxidation. Personal variables, clinical and nutritional of participants presented associations with the biochemical markers evaluated, but these associations were not influenced by the use of ASA.

Key Words: Hemodialysis. Acetylsalicylic acid. Inflammation. Oxidative stress. Antioxidant vitamins.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Esquema da peroxidação lipídica.....	20
Figura 2 -	Seleção dos integrantes do estudo e os motivos de não participação no mesmo.....	28
Figura 3 -	Delineamento do Estudo.....	30
Figura 4 -	Gráfico da classificação nutricional da população estudada (n=42) pelo Malnutrition Inflammation Score (MIS) e pelo Índice de Massa Corporal (IMC). Ribeirão Preto (SP), 2011.....	38
Figura 5 -	Comparação dos valores de proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) quanto ao uso de estatinas ao longo do estudo.....	39
Figura 6 -	Comparação dos valores totais de malondialdeído (MDA) quanto ao uso de eritropoietina (EPO) ao longo do estudo.....	39
Figura 7 -	Comparação dos valores de glutathione (GSH) e Proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) quanto ao uso de calcitriol ao longo do estudo.....	40
Figura 8 -	Comportamento dos marcadores bioquímicos nas etapas do estudo.....	42
Figura 9 -	Valores de albumina e Proteína C-Reativa ultrasensível (PCR-us), quanto a presença de Diabetes <i>Mellitus</i> (DM).....	43
Figura 10 -	Comparação dos valores de Vitamina A quanto à presença de Diabetes <i>Mellitus</i> (DM) ao longo do estudo.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estadiamento da DRC proposto pelo <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> (2002) e atualizado pelo <i>National Collaborating Centre for Chronic Condition</i> (2008).....	14
Tabela 2 -	Características demográficas e clínicas da população (n = 42). Ribeirão Preto (SP), 2011.....	37
Tabela 3 -	Medicamentos usados pelos participantes do estudo (n=42). Ribeirão Preto, 2011.....	39
Tabela 4 -	Resultados dos marcadores bioquímicos de inflamação e estresse oxidativo durante o estudo. Ribeirão Preto (SP), 2011.....	40
Tabela 5 -	Resultados dos valores das vitaminas A e E durante o estudo. Ribeirão Preto (SP), 2011.....	43
Tabela 6 -	Resultados dos marcadores bioquímicos de inflamação e estresse oxidativo separados quanto ao número de participantes no início e final do estudo. Ribeirão Preto (SP), 2011.....	76
Tabela 7 -	Valores de exames bioquímicos complementares correspondentes ao início do estudo (n=42). Ribeirão Preto (SP), 2011.....	77
Tabela 8 -	Valores individuais de albumina sérica e Índice de Massa Corporal (IMC) ao início do estudo (n=42). Ribeirão Preto (SP), 2011.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
ASG	Avaliação Subjetiva Global
BHT	Butil-hidroxitolueno
COX	Ciclo-oxigenase
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DMS	<i>Dialysis Malnutrition Score</i>
DRC	Doença Renal Crônica
EPO	Eritropoietina
EPOrh	Eritropoietina recombinante humana
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
Fe ⁺²	Ferro ferroso
Fe ⁺³	Ferro férrico
FAV	Fístula arteriovenosa
FMRP-USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP
FOX	Total de hidroperóxidos
GESF	Glomeruloesclerose segmentar focal
GNC	Glomerulonefrite crônica
GSH	Glutathiona reduzida
GSH-Px	Glutathiona peroxidase
GSSG-Red	Glutathiona redutase
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HAS	Hipertensão arterial sistêmica

HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP
HD	Hemodiálise
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
K	Depuração de uréia do dialisador
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
Kt/V	Fórmula do cálculo de eficiência da diálise
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
IMC	Índice de Massa Corporal
MDA	Malondialdeído
MIA	<i>Malnutrition, inflammation and atherosclerosis</i>
MIS	<i>Malnutrition–Inflammation Score</i>
NFK-K/DOQI	<i>National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
$^1\text{O}_2$	Oxigênio singlete
O_2^-	Radical superóxido
$\cdot\text{OH}$	Radical hidroxila
PCR	Proteína C-reativa
PCR-us	Proteína C-reativa ultrassensível
PGs	Prostaglandinas
PLR	Proteína ligadora do retinol
rpm	rotações por minuto
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia

t	Tempo de tratamento
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
TMP	1,1,3,3- tetrametoxipropano
TRS	Terapia renal substitutiva
UF	Ultrafiltração
UI	Unidades internacionais
URR	Taxa de redução da ureia
USRD	<i>United States Renal Data System</i>
V	Volume de distribuição de ureia
vs	versus
v/v	<i>volume por volume</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1. Doença renal crônica e hemodiálise.....	14
1.2. Estado nutricional e inflamação no paciente em hemodiálise.....	16
1.3. Estresse oxidativo no paciente em hemodiálise.....	19
1.4. Anti-inflamatório: ácido acetilsalicílico (AAS).....	23
2. OBJETIVOS.....	26
2.1 Objetivo geral.....	26
2.2. Objetivos específicos.....	26
3. INDIVÍDUOS E MÉTODOS.....	27
3.1 Local do estudo e indivíduos.....	27
3.2 Manipulação do medicamento.....	29
3.3 Delineamento do estudo.....	29
3.4 Aplicação do MIS.....	30
3.5 Análises laboratoriais.....	32
3.5.1 Avaliação bioquímica do estado inflamatório.....	32
3.5.2 Avaliação bioquímica do estresse oxidativo.....	33
3.6 Análise estatística.....	36
4. RESULTADOS.....	37
5. DISCUSSÃO	45
6. CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS.....	59
ANEXOS.....	73
APÊNDICES.....	75

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença renal crônica e hemodiálise

A doença renal crônica (DRC) caracteriza-se pela perda lenta, progressiva e irreversível das funções glomerular, tubular e endócrina dos rins, acarretando a hipertrofia dos néfrons remanescentes que aumentam a sua capacidade de filtração na tentativa de preservar a função renal residual. (THOMÉ; BARROS, 1999; ROMÃO-JUNIOR, 2004; LUKE, 2005). Sua definição baseia-se nos seguintes critérios:

- lesão presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou ainda dos exames de imagem;
- TFG <60 mL/min/1,73 m² por um período igual ou superior a três meses, com ou sem lesão renal (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002).

Tabela 1 – Estadiamento da DRC proposto pelo *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (2002) e atualizado pelo *National Collaborating Centre for Chronic Condition* (2008).

Estágio	TFG ^a	Proteinúria
1	90 ou acima	Presente
2	60 a 89	Presente
3 ^a	45 a 59	Presente ou ausente
3B	30 a 44	
4	15 a 29	Presente ou ausente
5	< 15	Presente ou ausente

^a TFG = Taxa de Filtração glomerular em mL/min/1,73m².

Os fatores etiológicos da DRC envolvem desde doenças hereditárias, como a doença renal policística, até doenças sistêmicas, como a nefropatia diabética, a nefroesclerose hipertensiva e as glomerulonefrites primárias, que são descritas como as principais causas de perda da função renal, conforme mostrado no censo de diálise do ano de 2011 realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) (BARROS, 1999; SESSO et al., 2012).

Com a progressão da doença ocorre o declínio da função renal, a presença de proteinúria e as consequências metabólicas do estágio terminal (ROMÃO-JUNIOR, 2004). Nesta fase, a uremia e o conjunto de sintomas consequentes à baixa filtração do sangue, tornam-se intensos, gerando a necessidade de manter um tratamento contínuo para substituir a função renal (THOMÉ; BARROS, 1999; RIELLA; PECOITS-FILHO, 2003).

Atualmente as terapias renais substitutivas (TRS) responsáveis por manter o equilíbrio hidroeletrólítico e eliminar as substâncias indesejáveis do sangue, como a creatinina e a uréia, são: a hemodiálise (HD), a diálise peritoneal e o transplante de rim. Dentre estas a HD é a mais utilizada (SESSO et al., 2012).

Para a realização da HD é preciso um acesso vascular que forneça fluxos sanguíneos adequados, em torno de 300 a 500 mL/min. Os tipos de acesso incluem os cateteres, o enxerto vascular e a fístula arteriovenosa (FAV), dentre os quais esta última é a escolha padrão devido à menor incidência de trombose e infecção (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2006; LUGON; STROGOFF; WARRAK, 2010).

A HD consiste em um processo mecânico e lento de filtração extracorpórea do sangue, no qual ocorre a passagem de toxinas e líquidos acumulados no sangue para o compartimento de dialisato, através de uma membrana semipermeável (BREGMAN; DAUGIRDAS, 2003; RUBIN; GOES, 2005). Esta técnica de filtração do sangue utiliza dois processos físicos: difusão e ultrafiltração (UF), sendo que a taxa de difusão de transporte através da membrana aumenta proporcionalmente ao aumento da diferença de concentração, enquanto que a UF depende da aplicação de um gradiente de pressão hidrostática ou osmótica através da membrana, fazendo com que o fluido atravesse a membrana do local de maior pressão para o de menor (CANZIANI; DRAIBE; NADALETTO, 2002).

A HD é realizada, na maioria das vezes, em três sessões semanais, em um período de quatro horas, exigindo do doente grande disponibilidade de tempo (CANZIANI; DRAIBE; NADALETTO, 2002). Sua dose e eficiência são medidas por fórmulas que consideram a taxa de redução da uréia (URR) e o cálculo do Kt/V, no qual são considerados o volume de distribuição de uréia do paciente (V) e a depuração de uréia do dialisador (K) multiplicada pelo tempo de tratamento (t) (DAUGIRDAS et al., 2003). A dose padrão adequada de HD é estimada para os pacientes que dialisam três vezes por semana e sua adequação é estabelecida pelas diretrizes do *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-K/DOQI), que recomendam valores de Kt/V superiores a 1,2. Essas mesmas diretrizes recomendam o controle da dose de diálise, por meio de amostras de sangue, pelo menos uma vez por mês (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2006).

O censo de diálise do ano de 2011, realizado pela SBN estimou que 91.314 indivíduos estivessem em tratamento dialítico, sendo que 90,6% na modalidade de HD. No entanto, estes valores não representam o número real de pessoas em diálise, já que apenas 54,9% das unidades de diálise cadastradas responderam ao formulário da SBN que questiona estas informações. Portanto, a ausência de informações de centros de diálise somada às estimativas substancialmente maiores de novos pacientes em tratamento dialítico e à evolução muitas vezes assintomática da doença, faz crer que o número de indivíduos com DRC no país seja ainda maior (SESSO et al., 2012).

O número crescente de indivíduos com DRC e a estreita relação da fase pré e pós-diálise com aspectos alimentares despertam o interesse e a necessidade de investigações sobre o estado nutricional desta população.

1.2. Estado nutricional e inflamação no paciente em hemodiálise

A avaliação e o monitoramento do estado nutricional de pacientes com DRC são importantes para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento das anormalidades nutricionais que acometem estes indivíduos (CUPPARI, 2013).

Pesquisadores apontam a desnutrição como um dos principais determinantes da morbidade e mortalidade dos indivíduos em HD (DE MUTSERT et al., 2009). As possíveis causas de desnutrição energético-proteica que atingem os pacientes renais crônicos são: o estado hipercatabólico, promovido por distúrbios hormonais e acidose metabólica; a perda de aminoácidos, eletrólitos e vitaminas no procedimento dialítico; além dos sintomas oriundos da uremia (náuseas, vômitos e anorexia) e a alteração do paladar, que contribuem para uma diminuição da ingestão alimentar (IKIZLER et al., 2002; LEAL; LEITE-JÚNIOR; MAFRA, 2008; CARRERO, 2011). Ademais, as restrições alimentares necessárias para o controle dos exames séricos e o estado inflamatório crônico proveniente da enfermidade são por muitas vezes responsáveis pelo balanço nitrogenado negativo e aumento da desnutrição desses indivíduos (SHINABERGER; KILPATRICK; REGIDOR, 2006; SHINABERGER et al., 2008; MARTINS; AVESANI, 2013).

A forte relação entre o estado nutricional inadequado, o tratamento hemodialítico e os níveis séricos aumentados de marcadores inflamatórios tem sido evidenciada por diversos estudos, denominando esse conjunto de particularidades do paciente em diálise de *Malnutrition-inflammation complex syndrome* (IKIZLER et al., 1999; KALANTAR-ZADEH; KOPPLE, 2001; KALANTAR-ZADEH et al., 2003). Todavia, quando a presença de desnutrição e o aumento dos marcadores bioquímicos de inflamação se associam ao desenvolvimento de aterosclerose, diagnostica-se a Síndrome MIA (*malnutrition, inflammation and atherosclerosis*) (BERGSTROM; LINDHOLM, 1998). Maciel et al. (2009) encontraram a presença da Síndrome MIA em 43,4% de seus pacientes avaliados, indicando que este conjunto de alterações multifatoriais possui alta magnitude no ambiente de HD.

Diversas são as causas do estado inflamatório do paciente renal, sendo as mais citadas: a própria enfermidade, o procedimento hemodialítico, a presença de infecção, anemia ou tumor e as doenças associadas, das quais o diabetes *mellitus* (DM) se destaca (JOFRÉ et al., 2006; DONATH; SHOELSON, 2011).

A inflamação consiste em um mecanismo de defesa natural do organismo em resposta proporcional ao tamanho da agressão sofrida (KATZUNG, 1998). Durante este processo ocorre lesão celular com a liberação de enzimas e de ácido araquidônico e são sintetizados vários eicosanoides. O ácido araquidônico pela via

da ciclo-oxigenase (COX) produz prostaglandinas, que coordenam respostas biológicas, como o aumento da permeabilidade vascular. Além dos marcadores biológicos descritos, ocorre a liberação de citocinas e a produção de radicais livres derivados do oxigênio (FURST; ULRICH, 2010).

Alguns biomarcadores inflamatórios comumente avaliados no indivíduo com DRC são: proteína C-reativa (PCR), albumina, fibrinogênio, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interleucinas pró e anti-inflamatórias.

A albumina é a mais abundante proteína plasmática, sendo responsável por 80% da pressão coloidosmótica. Sua facilidade de dosagem, bem como sua relação com eventos clínicos caracterizam-na como um bom marcador bioquímico do estado nutricional e inflamatório de indivíduos em HD (DOWEIKO; NOMPLEGGI, 1991; YEUN; KAYSEN, 1998; SANTOS et al., 2004).

A concentração sérica ideal da albumina nos indivíduos com DRC ainda não está totalmente definida. Diversos trabalhos utilizam como referência o valor de 4,0g/dL, recomendado pelo NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2000), no entanto, a recomendação mais atual da International Society of Renal Nutrition and Metabolism, publicada por Fouque et al. (2008), apresenta a referência de 3,8g/dL. Todavia, a albumina não deve ser utilizada como critério único de avaliação, uma vez que as alterações na sua distribuição corporal, a resposta lenta às intervenções nutricionais, e seu comportamento na resposta inflamatória podem atrapalhar o diagnóstico (KAYSEN et al., 2000). De fato, autores apontam a associação entre o aumento da PCR e da hipoalbuminemia como característica do estado inflamatório na população com DRC (MENON et al., 2005).

A PCR é uma proteína de fase aguda da resposta inflamatória sintetizada pelos hepatócitos que, quando elevada na corrente sanguínea, mesmo em períodos transitórios, representa aumento dos riscos de eventos cardiovasculares nos pacientes renais crônicos (PEPYS; BALTZ, 1983; NASCIMENTO et al., 2004). Estudiosos recomendam valores de PCR menores que 3,0mg/L em indivíduos saudáveis, no entanto, em indivíduos em HD, o estado inflamatório aumentado é identificado por valores acima de 5,1mg/L (BIASUCCI, 2004; NASCIMENTO et al., 2004).

Stenvinkel et al. (1999) observaram valores significativamente aumentados de PCR no grupo de pacientes desnutridos quando comparado com os indivíduos em bom estado nutricional.

A alta prevalência de desnutrição e inflamação entre os indivíduos em tratamento dialítico despertou o interesse de Kalantar-Zadeh et al. (2001) em desenvolver um indicador clínico destas condições, o *Malnutrition–Inflammation Score* (MIS), o qual foi elaborado a partir do *Dialysis Malnutrition Score* (DMS). O DMS também havia sido elaborado pela equipe de Kalantar-Zadeh por meio de adaptações da Avaliação Subjetiva Global (ASG).

Após estudos, inclusive comparativos de ferramentas para avaliação nutricional de pacientes em diálise, o MIS apresentou maior correlação com a taxa de hospitalização e mortalidade, indicando ser o instrumento mais apropriado para a avaliação do estado ou risco nutricional desta população (KALANTAR-ZADEH et al., 2001; HO et al., 2008).

Pesquisadores investigam a relação entre estado nutricional e inflamação com o estresse oxidativo em indivíduos em HD e acreditam que a amplificação da resposta inflamatória e a defesa antioxidante insuficiente podem estar relacionadas à maior geração de espécies ativas de oxigênio nesta população (BIANCHI et al., 2009; NIHI et al., 2010).

1.3. Estresse oxidativo no paciente em hemodiálise

O estresse oxidativo resulta do desequilíbrio entre o sistema pró e antioxidante, no qual predomina a produção de radicais livres. Estes normalmente são gerados em mitocôndrias, citoplasma e membranas celulares, sendo estas últimas compostas por ácidos graxos poli-insaturados que sofrem a peroxidação lipídica. (**Figura 1**) (HALLIWEL; GUTTERIDGE, 1999; BARBOSA et al., 2010).

Figura 1 – Esquema da peroxidação lipídica (LIMA; ABDALLA, 2001).

Nos indivíduos com DRC, a produção de radicais livres ocorre devido a diversas manifestações, como: estado inflamatório, aterosclerose, retinopatia, anemia e, especialmente, pelo aumento da ureia no sangue (PAUL et al., 1993; MIYATA; KUROKAWA; VAN YPERSELE DE STRIHOU, 2000). No entanto, iniciada a terapia dialítica, a uremia parece ser menos responsável pelo estresse oxidativo nesta população. Pesquisadores mostram que a HD pode aumentar a produção de radicais livres nos pacientes renais crônicos, pela exposição frequente do sangue à membrana do dialisador e pela diminuição da atividade antioxidante no organismo

(NGUYEN-KHOA et al., 2001; MEKKI et al., 2010). O trabalho de Bianchi e colaboradores (2009) identificou uma diminuição do sistema antioxidante não enzimático quando comparou amostras de sangue colhidas antes e após o procedimento dialítico. Resultados semelhantes foram apresentados por Ajala, Ogunro e Odun (2011) por meio da redução das concentrações de alfa-tocoferol.

Os radicais livres são moléculas que possuem um ou mais elétrons desemparelhados, geralmente no orbital mais externo, tornando-os altamente reativos e capazes de danificar biomoléculas. Pertencem ao conjunto de espécies reativas de oxigênio (EROs), assim como outras espécies que, embora não possuam elétrons não pareados, são muito reativas em decorrência de sua instabilidade (HALLIWEL; GUTTERIDGE, 1999; BARBOSA et al., 2010).

As reações envolvendo o oxigênio podem gerar diferentes EROs, como o oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), o radical superóxido (O_2^-), o radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$) e os peróxidos de hidrogênio (H_2O_2) (BARBOSA et al., 2010).

Os peróxidos de hidrogênio são produtos primários da peroxidação de ácidos graxos poli-insaturados e sua determinação se baseia na oxidação do Fe^{+2} a Fe^{+3} na presença de *xylene orange*, formando o complexo *ferrous oxidation-xylene orange* (FOX). Por este motivo, estudos denominam o total de hidroperóxidos de “FOX” (SÖDERGREN et al., 1998). A peroxidação lipídica também é responsável pela produção do malondialdeído (MDA), um dialdeído de cadeia curta, comumente formado pela oxidação do ácido araquidônico e que se mostra elevado nos pacientes com DRC em tratamento conservador ou em diálise (VASCONCELOS et al., 2007; VECCHI et al., 2009).

As dosagens dos peróxidos de hidrogênio e do MDA tem sido usadas para avaliar o estado de estresse oxidativo em indivíduos em HD, uma vez que pesquisadores associam a peroxidação lipídica ao aumento de eventos cardiovasculares e consequente mortalidade nesta população (LOBO; MAFRA; ABDALLA, 2008). Porém, não são apenas os componentes pró-oxidantes que têm sido investigados na DRC. Uma atenção importante vem sendo dada às vitaminas que participam do sistema antioxidante do organismo.

A vitamina E (tocoferol) já é reconhecida na literatura pelo seu efeito antioxidante. Dentre os isômeros de tocoferóis, o alfa-tocoferol é considerado o principal antioxidante lipossolúvel pela sua capacidade de sequestrar radicais alcóxila e peróxila e consequentemente interromper a propagação da cadeia radicalar. No entanto, para que o mecanismo não se torne finito, o radical tocoferoxila formado é regenerado à vitamina E pela ação de elementos, como a glutatona reduzida (GSH, L- γ -glutamyl-L-cistenyglycine) (JORDÃO-JR et al., 1998).

A GSH é um tripeptídeo com papel antioxidante pela habilidade em doar elétrons. Portanto, ao reduzir marcadores de estresse oxidativo, como os hidroperóxidos, ela necessita ser regenerada por ação enzimática para que este mecanismo antioxidante perpetue (HUBER; ALMEIDA, 2008). Nguyen-khoa et al. em 2001 verificaram que pacientes em tratamento hemodialítico apresentavam redução das enzimas glutatona peroxidase (GSH-Px) e glutatona redutase (GSSG-Red), as quais fazem parte do mecanismo enzimático de defesa antioxidante do organismo. Ademais, as perdas constantes de vitaminas e minerais antioxidantes, como a vitamina C, o selênio e o zinco, durante a filtração sanguínea, também contribuem para uma diminuição desta ação (MARTINS, 2001).

Dentre as vitaminas com ação antioxidante, encontra-se também a vitamina A, a qual engloba o retinol e os carotenoides dietéticos com atividade biológica. Dentre estes, o β -caroteno se destaca pela capacidade de sequestrar radicais livres e consequentemente interromper a cadeia de peroxidação lipídica (GOMES; SAUNDERS; ACCIOLY, 2005; MCNULTY; JACOB; MASON, 2008).

Além das vitaminas, evidências apontam a diminuição de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo por meio de medicamentos cuja ação principal não é promover estes efeitos, como é o caso das estatinas, da eritropoetina e do calcitriol, amplamente utilizados no tratamento de indivíduos com DRC.

Um estudo randomizado verificou a redução da concentração sérica de PCR e aumento da albumina sanguínea em pacientes em HD, após 8 semanas de uso de 20mg/dia de atorvastatina (CHANG et al., 2002). Suassuna e Bastos (2008) também verificaram redução da PCR sérica, além de mudanças nos parâmetros

hematimétricos, em indivíduos com DRC tratados com pequenas doses intermitentes de sinvastatina.

A eritropoetina recombinante humana (EPOrh) usada para a correção da anemia de pacientes com DRC também vem sendo apontada como redutora da peroxidação lipídica (SIEMS et al., 2005). Sommerburg et al. (2000) observaram que indivíduos em HD com concentrações de hemoglobina inferiores a 10g/dL apresentavam valores maiores de MDA que aqueles tratados com (EPOrh).

A vitamina D é outro componente recentemente estudado pela sua influência no processo inflamatório e oxidativo. Estudos mostram que suas concentrações séricas estão reduzidas nos indivíduos com DRC (DINIZ et al., 2012). Por este motivo, a suplementação de calcitriol em pacientes dialíticos tem sido utilizada e, além de corrigir a hipovitaminose D tem melhorado os marcadores de inflamação e de estresse oxidativo (WU et al., 2011).

Além dos medicamentos citados acima, o primeiro anti-inflamatório cientificamente divulgado na história da humanidade, o ácido acetilsalicílico (AAS), também teve seus efeitos antioxidantes apresentados em estudos.

1.4. Anti-inflamatório: ácido acetilsalicílico (AAS)

A classe de medicamentos denominada anti-inflamatórios pode ser dividida em esteroidais ou não esteroidais, o que representa ter ou não ação hormonal. Os anti-inflamatórios não esteroidais, conhecidos como AINEs, compõem um grupo heterogêneo de fármacos de um ou mais anéis aromáticos ligados a um grupamento ácido funcional, sendo na maioria ácidos orgânicos. Apresentam também as ações, analgésica e antitérmica (LITALIEN, JACQZ-AIGRAIN, 2001). Seu mecanismo de ação consiste na inibição da ciclo-oxigenase (COX) e consequente redução da conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. Estas são mediadores celulares e possuem papel importante nos processos fisiológicos e patológicos (FITZPATRICK; SOBERMAN, 2001; CARVALHO; CARVALHO; RIOS-SANTOS, 2004). Além desta ação na produção de

prostaglandinas, os anti-inflamatórios atuais são capazes de inibir proteinases específicas e a geração de radicais de oxigênio, principalmente do superóxido, o que resulta em uma diminuição dos marcadores bioquímicos de estresse oxidativo, além dos relacionados à inflamação (VANE; BOTTING, 1995; KATZUNG, 1998; HILARIO; TERRERI; LEN, 2006).

Alguns efeitos colaterais do uso dos AINEs são descritos na literatura. Com relação ao funcionamento dos rins, estes fármacos podem induzir insuficiência renal de forma hemodinâmica-mediada ou por nefrite intersticial, em função da redução da síntese de prostaglandinas (PGs) (ROSE, 2004). Esta ação pode levar a uma isquemia renal com necrose papilar, provocando um declínio da pressão hidrostática glomerular e culminando em lesão renal aguda (ROSE, 2004; MONTEIRO et al., 2008). No entanto, estudos mostram um menor potencial nefrotóxico de alguns AINEs em baixas doses (ROSE, 2004).

O AAS é um anti-inflamatório que pertence ao grupo não esteroideal. Seu princípio ativo, a salicilina, foi descoberta em 1828, por Johann A. Buchner. Porém, em vista do seu baixo índice de tolerância, do sabor desagradável e da irritabilidade gástrica, pesquisadores passaram a estudar estratégias de modificação da sua estrutura química. Anos mais tarde, Félix Hoffman descobriu o AAS, comumente conhecido como Aspirina®. Este ácido passou a ser produzido pela indústria de medicamentos em função de suas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias (VIEGAS-JR; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

A antiagregação plaquetária promovida pelo AAS também é comprovada e o torna altamente recomendado para evitar eventos cardiovasculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Esta ação ocorre quando a ciclooxigenase-1 é inibida, não permitindo a síntese de tromboxano A₂ nas plaquetas. Uma meta-análise avaliou 287 estudos, com mais de 200 mil pacientes e revelou a redução de 22% de óbitos e eventos isquêmicos vasculares naqueles indivíduos que faziam uso do AAS, comprovando a efetividade deste medicamento (ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION, 2002). Sua recomendação de dose diária para indicações vasculares geralmente varia de 75 a 300mg, enquanto que efeitos anti-inflamatórios são esperados com doses acima de 4g (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009). No entanto, estudos usando doses

inferiores a 4g mostraram diminuição da inflamação por meio da redução de PCR, inclusive na presença de DRC (IKONOMIDIS et al., 1999; HUANG et al., 2011).

Efeitos antioxidantes do AAS já vêm sendo discutidos por estudos há algum tempo. Em 1997, Steer et al. mostraram a diminuição da oxidação de lipoproteína de baixa densidade (LDL) por meio da avaliação das concentrações séricas de MDA em indivíduos que fizeram uso de 300mg de AAS. Berg et al. (2012) também observaram recentemente a ação antioxidante do AAS. Eles verificaram um aumento de marcadores de inflamação e estresse oxidativo ao interromperem o uso diário de 160mg de AAS por indivíduos que passariam por cirurgia de revascularização miocárdica.

Os estudiosos atribuem esta proteção do AAS à acetilação da LDL, que a torna mais absorvível pelos receptores *scavengers* (receptores de limpeza), diminuindo sua possibilidade de oxidação (STEER et al., 1997). Outros pesquisadores atribuem a citoproteção do AAS ao óxido nítrico, porém, o mecanismo exato pelo qual este fármaco é capaz de levar à supressão da peroxidação lipídica não está totalmente definido (GROSSER; SCHRÖDER, 2003). No entanto, vale citar que estudos anteriores, como o de Kirkova, Ivancheva e Russanov (1994) identificaram resultados ambíguos dependentes da dosagem do medicamento.

Com base nas considerações descritas acima é importante investigar os efeitos do AAS nos marcadores bioquímicos de inflamação e estresse oxidativo nos pacientes com DRC em HD, uma vez que esta população está exposta aos efeitos do uso de diversos medicamentos que podem repercutir indiretamente em alterações do seu estado nutricional.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Verificar os efeitos do uso de AAS nos marcadores bioquímicos de inflamação e de estresse oxidativo em pacientes em hemodiálise.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar o estado de inflamação, estresse oxidativo e nutrição dos pacientes, previamente à intervenção medicamentosa.
- Verificar as alterações nos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo aos 30 e 60 dias de uso do medicamento.
- Verificar possíveis associações entre os marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo e as características pessoais, clínicas e nutricionais dos pacientes em hemodiálise.

3. INDIVÍDUOS E MÉTODOS

3.1. Local do estudo e indivíduos

Este trabalho foi realizado com 42 indivíduos em tratamento na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e na Clínica Lund do Hospital Beneficência Portuguesa que atendiam aos seguintes critérios de inclusão: ambos os sexos; idade superior a 18 anos; que demonstrassem comprometimento com o tratamento e estivessem em HD há pelo menos 5 meses, sendo no momento do estudo por FAV e com adequação da dose indicada por Kt/V maior que 1,2. Exigiu-se também que os integrantes do estudo assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**Apêndice A**).

Foi adotado o período de pelo menos 5 meses de diálise objetivando menores chances de oscilação da hidratação corporal, a qual poderia prejudicar a avaliação das proteínas sanguíneas, bem como a melhora dos sintomas urêmicos e de adaptação à diálise, que poderiam interferir na avaliação pelo MIS.

Os critérios de exclusão foram: neoplasia, infecção ativa anterior ao estudo, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e gastrite ou demais complicações gastrointestinais. Pacientes com abuso de álcool nos últimos 6 meses, com necessidade de transfusão sanguínea frequente e em uso de anti-inflamatórios hormonais ou suplementos antioxidantes, também não puderam integrar a amostra.

A **Figura 2** ilustra a seleção dos integrantes do estudo e os motivos de não participação no mesmo.

Figura 2 – Seleção dos integrantes do estudo e os motivos de não participação no mesmo.

^a Impossibilidade de levar o material para análise na FMRP-USP em função do horário.

^b Ausência de registro no HCFMRP-USP para realização dos exames séricos de ferro e capacidade de ligação do ferro não saturado, necessários para a aplicação do MIS.

Os dados como: idade, sexo, tempo de realização de HD, prática de atividade física, medicamentos utilizados e doenças de base e associadas dos pacientes que atenderam aos critérios de inclusão, foram obtidos por meio de entrevista e consulta em Prontuário Médico.

Destaca-se a prescrição de omeprazol (medicamento com efeito protetor gástrico), ácido fólico e vitamina C para os pacientes em momentos anteriores e concomitantes ao trabalho. Além disso, alguns participantes do estudo recebiam

suplemento energético-proteico três vezes por semana, não havendo modificações nas prescrições do mesmo após o início do estudo.

Todos os pacientes realizavam HD três vezes por semana durante um período de quatro horas por meio de membrana sintética de polissulfona com fluxo de sangue individualizado (entre 300 e 450 mL/min) e fluxo do dialisato padronizado em 500mL/min.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, de acordo com o Processo número 9413/2010, em 06 de outubro de 2010 (**Anexo B**).

3.2. Manipulação do medicamento

Os materiais necessários para formulação das cápsulas de AAS foram adquiridos em empresa especializada de produtos laboratoriais. Solicitou-se ao Serviço de Atividades Industriais do HCFMRP-USP a confecção de 50 frascos com 60 cápsulas de 300mg do medicamento.

3.3. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo clínico longitudinal realizado em duas etapas, nas quais as coletas de dados corresponderam ao período de julho de 2011 a janeiro de 2012.

A primeira etapa do trabalho consistiu da aplicação do MIS e da coleta de 6mL de sangue, ao final da diálise, para verificação dos marcadores bioquímicos do estado de inflamação (albumina e PCR-us) e estresse oxidativo (FOX, GSH, MDA, vitamina A e vitamina E), antes da intervenção medicamentosa. A partir daí os pacientes receberam um frasco contendo 60 comprimidos de 300mg de AAS e foram orientados a tomarem um comprimido por dia. Recomendou-se o uso do medicamento após a refeição do almoço ou jantar, como forma de diminuir possíveis

desconfortos gástricos. Após este período iniciou-se a segunda etapa do estudo, na qual foram coletadas novas amostras de sangue aos 30 e 60 dias de uso do AAS para avaliação dos marcadores citados anteriormente. Terminada a coleta de dados, foram feitas as análises laboratoriais e a aplicação dos testes estatísticos.

Vale ressaltar que os participantes que já faziam uso de 100 mg do AAS para fins de antiagregação plaquetária, foram avaliados pela equipe médica e orientados a substituir o medicamento pelo fornecido pela pesquisa. Estes participantes tiveram seus resultados também avaliados separadamente, para não comprometer o objetivo do estudo.

Ao final do trabalho, os participantes foram informados sobre o seu estado inflamatório e de estresse oxidativo, bem como sobre os efeitos promovidos pelo uso do AAS.

Figura 3 – Delineamento do Estudo

3.4. Aplicação do MIS

O MIS (**Anexo A**) foi aplicado no mesmo dia da primeira coleta de sangue dos participantes e as informações avaliadas por este escore foram confirmadas em prontuário médico.

O MIS é uma ferramenta indicativa do estado nutricional e inflamatório de pacientes em diálise, composta por dez itens, dos quais sete são provenientes da

ASG Quantitativa Modificada e abrangem a história clínica e o exame físico do paciente. Os outros três itens são referentes ao Índice de Massa Corporal (IMC), albumina sérica e capacidade total de ligação do ferro. Desta forma, o MIS é o único escore que integra todos os quatro métodos de avaliação nutricional: história, exame físico, antropometria e dados bioquímicos (AFSAR et al., 2006; KAMIMURA; AVESANI, 2013).

De acordo com Kalantar-Zadeh et al. (2001), a avaliação de cada um dos dez componentes possui níveis de gravidade de 0 (normal) a 3 (desnutrição grave) e a soma final do resultado do MIS pode variar de 0 a 30.

As classificações do estado nutricional por meio da pontuação do MIS ainda não foram definidas. Pesquisadores adotam faixas de classificação que tenham sensibilidade e especificidade semelhantes a outras ferramentas com faixas de classificação estabelecidas (CHAN et al., 2007). Mesmo sem este ponto de corte associado aos piores desfechos clínicos estar consolidado, sugere-se que valores de MIS a partir de 5 indicam maior risco de mortalidade (HO et al., 2008). Yamada et al. (2008), em um estudo que comprovou a eficiência do MIS para identificar risco nutricional em indivíduos em HD, utilizaram a seguinte classificação de estado nutricional:

- 0 a 5: estado nutricional adequado;
- 6 a 10: desnutrição leve;
- > 11: desnutrição moderada a grave.

Para o cálculo do IMC, contemplado no escore, utilizou-se o peso pós-diálise (medido em balança eletrônica Filizola® do tipo plataforma, com capacidade máxima de 300kg e precisão de 0,1kg) e a estatura, verificada em seguida, por meio do estadiômetro de balança mecânica Filizola® com graduação de 0,5cm.

3.5. Análises laboratoriais

Para cada avaliação dos marcadores de inflamação e estresse oxidativo, foram coletados 6mL de sangue em tubo à vácuo estéril (Vacutainer – BD®) encapado com papel alumínio, após a sessão de HD.

Optou-se por realizar as coletas do material biológico para avaliação dos marcadores bioquímicos ao final da sessão de HD, já que achados evidenciam a exacerbação do estado oxidativo e diminuição da capacidade antioxidante em função do procedimento de diálise (CLERMONT et al., 2000; BIANCHI et al., 2009; AJALA; OGUNRO; ODUN, 2011).

Após a coleta, os tubos com material biológico foram centrifugados a 3500 rotações por minuto (rpm) à temperatura de 23°C por 10 minutos. O sobrenadante (soro) foi transferido para tubos do tipo *ependorf*, também encapados com papel alumínio, e armazenados à temperatura de -80°C. Ao final do período de intervenção, os *ependorfs* foram descongelados para a realização das dosagens bioquímicas.

Todas as análises bioquímicas foram realizadas no Laboratório de Nutrição e Metabolismo da FMRP-USP, seguindo métodos próprios do serviço, os quais serão detalhados a seguir:

3.5.1. Avaliação bioquímica do estado inflamatório

- **Determinação da albumina sérica**

Realizou-se a dosagem de albumina sanguínea pelo Ensaio de Ponto Final por meio de um conjunto comercial de reagentes, utilizando o método verde de bromocresol (Labtest Diagnóstica S.A, Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil).

Como a albumina é capaz de se ligar aos ânions orgânicos e moléculas complexas de corantes, o sistema de medição se baseia no desvio do pico de absorvidade máxima do corante verde bromocresol, quando este se liga à albumina. A cor formada é medida colorimetricamente com comprimento de onda entre 600 e 640nm, sendo proporcional à quantidade de albumina na amostra até a concentração de 6,0g/dL. O aparelho utilizado para a leitura foi espectrofotômetro SpectraMax M5, *Molecular Devices*.

- **Determinação da proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us)**

Realizou-se a dosagem de PCR-us por meio de um conjunto comercial de reagentes (*Siemens Healthcare Diagnostics, Llanberis, United Kingdom*), utilizando ensaio imunométrico em fase sólida quimioluminescente no aparelho *Siemens Immulite 1000 Immunoassay System*.

Neste ensaio, o material biológico é manualmente diluído para que seja incubado por 30 minutos com o reagente e a fase sólida (pérola). Após a lavagem por centrifugação para eliminação de produtos não utilizáveis, o substrato quimioluminescente é adicionado à Unidade Teste que contém a pérola e o sinal gerado é proporcional à proteína.

3.5.2. Avaliação bioquímica do estresse oxidativo

- **Determinação da concentração sérica de vitamina A**

A análise de vitamina A foi realizada em amostras de soro baseada na metodologia descrita por Jordão et al. (2004), por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (*High-performance liquid chromatography - HPLC*) (*Shimadzu Co; Kyoto, Japan*). Utilizou-se 200µL de amostra, nas quais se adicionou 100µL de

etanol 100% com Butil-hidroxitolueno (BHT) e 100 µL da solução de padrão interno. Os componentes foram agitados em vortex por 5 segundos. Extraíu-se com a adição de 400µL de hexano e agitou-se por 2 minutos. O conteúdo foi centrifugado a 700rpm por 5 minutos e retirou-se para outro tubo 200µL da fase hexânica. Esta foi seca com fluxo de nitrogênio e suspensa em 200µL de fase móvel. Feito isso, submeteu-se à cromatografia com leitura no comprimento de onda 292nm. A concentração foi calculada por meio de um padrão externo de retinol.

▪ **Determinação da concentração sérica de vitamina E**

A análise de vitamina E foi realizada em amostras de soro baseada na metodologia descrita por Jordão et al. (2004), por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (*High-performance liquid chromatography* - HPLC) (Shimadzu Co; Kyoto, Japan). Utilizou-se 200 µL de soro adicionado a 100µL de etanol 100% com BHT e 100µL da solução de padrão interno. A mistura foi agitada em vortex por 5 segundos. Extraíu-se com a adição de 400µL de hexano e agitou-se por 2 minutos. O conteúdo foi centrifugado a 700rpm por 5 minutos e retirou-se para outro tubo 200µL da fase hexânica. Esta foi seca com fluxo de nitrogênio e suspensa em 200µL de fase móvel. Feito isso, submeteu-se à cromatografia com leitura no comprimento de onda 292nm. A concentração foi calculada por meio de um padrão externo de α -tocoferol.

▪ **Determinação de malondialdeído (MDA)**

A dosagem de MDA foi feita de acordo com o método proposto por Gerard-Monnier et al. (1998) com algumas adaptações. Utilizou-se 200µl de amostra do soro, na qual foi adicionado 650µl de solução de 10 mM de 1-metil-fenilindol em acetonitrila e metanol (2:1, v/v) e 150µl de ácido clorídrico (37%). Logo após, os *eppendorfs* foram agitados em vortex e incubados em banho-maria a 45°C por 40 minutos. Após o banho, houve resfriamento das amostras em gelo e em seguida os

eppendorfs foram centrifugados a 4000rpm por 5 minutos. Do sobrenadante foi feita a leitura de absorbância com comprimento de onda de 586nm. A concentração de MDA foi calculada comparando-a a uma curva de 1,1,3,3- tetrametoxipropano (TMP) hidrolisado.

▪ **Determinação de glutathiona reduzida (GSH)**

A glutathiona reduzida foi determinada segundo o método descrito por Costa et al. (2006). Para tal determinação utilizou-se 25µL da amostra de soro que foi adicionada a 1 mL do tampão Tris-EDTA (25mmol/L Tris base, 20mmol/L EDTA, pH 8,2) e foi posteriormente lida a 412nm. Posteriormente, acrescentou-se 25µL de 5,5-Dithio-bis(2-nitrobenzoesaure) (10mmol/L em metanol absoluto), agitou-se o conteúdo e, após 15 minutos em temperatura ambiente, o mesmo foi lido novamente. A concentração dos grupos sulfidril foi calculada utilizando uma curva padrão de glutathiona reduzida e os resultados foram expressos em µMol/g proteína (µMol/g pt).

▪ **Determinação do total de hidroperóxidos (FOX)**

A determinação dos peróxidos de hidrogênio foi feita segundo o método descrito por Södergren et al. (1998), que se baseia na oxidação do Fe^{+2} a Fe^{+3} na presença de *xlenol orange*, formando o complexo *ferrous oxidation-xlenol orange* (FOX) de cor azul púrpura, cuja absorbância pode ser medida.

Preparou-se a primeira solução de 7,6 mg de *xlenol* e 88mg de BHT em 90mL de metanol. A segunda solução com 9,8 mg de sulfato ferroso em 10mL de ácido sulfúrico 250mM foi adicionada à primeira na proporção 9:1 no mesmo dia da leitura. Posteriormente adicionou-se 1 mL da solução final a 100µL de soro, que reagiram por 30 minutos em temperatura ambiente e na ausência de luz. Centrifugou-se a mistura a 4000rpm por 5 minutos e realizou-se a leitura da absorbância do sobrenadante a 560nm. A concentração dos peróxidos de hidrogênio

foi calculada utilizando uma curva padrão de 10 a 200 μ M e os resultados foram expressos em μ Mol/g proteína (μ Mol/g pt).

3.6. Análise Estatística

Inicialmente foi realizada uma estatística descritiva com os dados para sintetizar uma série de valores de mesma natureza. Para se atingir o objetivo foi proposto um modelo linear de efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos), o qual é utilizado na análise de dados em que as respostas de um mesmo indivíduo estão agrupadas (medidas repetidas para um mesmo indivíduo) e a suposição de independência entre as observações num mesmo grupo não é adequada (SCHALL, 1991; LITTEL et al., 1996). Esse modelo tem como pressuposto que seus resíduos tenham distribuição normal com média 0 e variância σ^2 . Para que esse pressuposto fosse atendido, uma transformação logarítmica foi aplicada às variáveis PCR-us e FOX. Quando verificada a evidência de diferença média entre, pelo menos, dois tempos, contrastes ortogonais foram estimados. Foi utilizado o procedimento PROC MIXED do *software* SAS versão 9.2.

Calculou-se o coeficiente de correlação de Spearman nas correlações entre as variáveis de interesse.

O nível de significância considerado foi de 5% ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

Dos 42 indivíduos que iniciaram o estudo, quatro o abandonaram entre os 30 primeiros dias de uso do AAS (sendo dois por desinteresse, um pela presença de epigastria e outro pelo esquecimento do uso do medicamento). Ao final do estudo restaram 36 participantes, devido às exclusões por presença de bacteremia e por internação com uso de cateter de duplo lúmen.

A análise descritiva da população do estudo revelou predominância do sexo masculino e considerável participação de indivíduos com mais de 60 anos e, portanto, considerados idosos de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde para países em desenvolvimento, apresentada no Estatuto do Idoso (BRASIL, 2009). Os fatores etiológicos e as demais características pessoais dos participantes do estudo estão descritos na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Características demográficas e clínicas da população (n = 42).
Ribeirão Preto (SP), 2011.

Variável	N	%
Sexo		
Feminino	18	42,9
Masculino	24	57,1
Idade (anos)		
< 60 anos	27	64,3
60 anos ou mais	15	35,7
Etiologia da DRC		
Abuso de AINE	1	2,4
Bexiga neurogênica	1	2,4
DM	13	31,0
Doença de Berger	2	4,8
Doença renal policística	1	2,4
GESF	2	4,8
GNC	2	4,8
HAS	12	28,6
Nefrite lúpica	1	2,4
Poliangeíte microscópica	1	2,4
Desconhecida	6	14,3
Tempo de hemodiálise (meses)		
< 1 ano	6	14,3
1 a 5 anos	28	66,7
> 5 anos	8	19,0

DRC: Doença Renal Crônica; DM: Diabetes *Mellitus*; GESF: Glomeruloesclerose Segmentar Focal; GNC: Glomerulonefrite Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica.

A média e a mediana da idade dos integrantes do estudo foram: $51,3 \pm 15,5$ anos e 51,5 (23 a 79) anos. O tempo médio de TRS correspondeu a $41,1 \pm 38,6$ meses e a mediana foi de 30,5 (5 a 185) meses.

A presença de DM foi encontrada em 33,3%, já que além dos treze pacientes que perderam a função renal por esta doença, outro participante também a apresentava como comorbidade. Vale ressaltar que apenas um destes pacientes apresentava DM do tipo 1.

A avaliação do estado nutricional e inflamatório medida pelo MIS encontra-se na **Figura 4**, assim como os valores de IMC de adultos e idosos, classificados de acordo com as suas respectivas referências (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998; LIPSCHITZ, 1994).

Figura 4 – Gráfico da classificação nutricional da população estudada (n=42) pelo Malnutrition Inflammation Score (MIS) e pelo Índice de Massa Corporal (IMC). Ribeirão Preto (SP), 2011.

A mediana da pontuação do MIS foi 5 e os valores mínimo e máximo corresponderam a 2 e 15, respectivamente. Com relação ao IMC, os valores médios foram de $24,9 \pm 6,1$ kg/m², variando entre 15,0 e 39,9 kg/m², em indivíduos adultos e de $25,2 \pm 4,1$ kg/m², variando entre 15,2 e 30,8 kg/m², entre os idosos. Destaca-se que nenhum paciente praticava atividade física de forma intensa ou regular, sendo esta capaz de modificar sua composição corporal, ou gasto de energia.

A **Tabela 3** apresenta o número de participantes do estudo que fazia uso de medicamentos que a literatura descreve com efeitos secundários nos marcadores de inflamação e estresse oxidativo.

Tabela 3 – Medicamentos usados pelos participantes do estudo (n=42).
Ribeirão Preto, 2011.

Medicamento	N	%
AAS (100mg) ^a		
Sim	25	59,5
Não	17	40,5
Estatina ^b		
Sim	23	54,8
Não	19	45,2
Calcitriol e análogos ^b		
Sim	22	52,4
Não	20	47,6
Eritropoietina ^b		
Sim	39	92,9
Não	3	7,1

^a uso anterior à intervenção do estudo como antiagregante plaquetário;

^b uso durante o estudo.

O uso de estatinas, calcitriol ou eritropoietina não se relacionou com as variáveis de inflamação e estresse oxidativo, como visto nas **Figuras 5, 6 e 7**.

Figura 5 – Comparação dos valores de proteína C-reativa ultrassensível (PCR-us) quanto ao uso de estatinas ao longo do estudo.

Figura 6 – Comparação dos valores de malondialdeído (MDA) quanto ao uso de eritropoietina (EPO) ao longo do estudo.

Figura 7 – Comparação dos valores de glutatona reduzida (GSH) e proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us) quanto ao uso de calcitriol ao longo do estudo.

Com relação aos marcadores bioquímicos de inflamação e estresse oxidativo, a **Tabela 4** mostra a evolução dos mesmos ao longo do estudo.

Tabela 4 – Resultados dos marcadores bioquímicos de inflamação e estresse oxidativo durante o estudo. Ribeirão Preto (SP), 2011.

Variáveis bioquímicas	T0 (n=42)	T1 (n=38)	T2 (n=36)
	Média (Desvio Padrão)		
	Mediana (Mínimo - Máximo)		
PCR-us (mg/L)	8,30 (9,09) 5,3 (0,36 - 46,2)	7,88 (8,95) 4,1 (0,34 - 33,4)	6,37 (8,90) ^c 3,25 (0,33 - 38,1)
Albumina (g/dL)	5,21 (0,59) 5,26 (4,01 - 6,14)	4,85 (0,81) ^a 5,01 (3,28 - 6,28)	3,70 (0,40) ^{a,b} 3,72 (3,03 - 4,47)
FOX (μMol/g pt)	0,20 (0,08) 0,18 (0,05 - 0,47)	0,38 (0,18) ^a 0,33 (0,12 - 0,88)	0,17 (0,06) ^b 0,17 (0,05 - 0,29)
GSH (μMol/g pt)	3,86 (1,02) 3,9 (1,62 - 6,22)	4,41 (1,14) ^a 4,45 (1,38 - 6,34)	1,25 (0,51) ^{a,b} 1,18 (0,3 - 3,1)
MDA (μMol/g pt)	0,04 (0,02) 0,05 (0,01 - 0,08)	0,05 (0,02) 0,05 (0,03 - 0,09)	0,05 (0,02) 0,05 (0,02 - 0,11)

T0: Tempo 0 (antes da intervenção medicamentosa); T1: Tempo 1 (aos 30 dias); T2: Tempo 2 (aos 60 dias); PCR-us: proteína C-reativa ultrasensível; FOX: total de hidroperóxidos; GSH: glutatona reduzida; MDA: malondialdeído; pt: proteína; ^a $p < 0,01$, quando comparado com T0; ^b $p < 0,01$ quando comparado com T1; ^c $p = 0,01$, quando comparado com T0.

Na avaliação do estado inflamatório dos participantes do estudo foi constatada a redução significativa da albumina ($p<0,01$) aos 30 e 60 dias e a redução da PCR-us ($p=0,01$) somente ao final da intervenção medicamentosa.

Com relação ao estresse oxidativo houve elevação significativa dos valores de FOX ($p<0,01$) aos 30 dias e redução significativa da enzima antioxidante GSH ($p<0,01$) ao final do estudo. Já o MDA, outro produto de peroxidação lipídica, não se alterou ao longo do estudo.

As modificações no comportamento dos marcadores bioquímicos podem ser visualizadas na **Figura 8**.

Em se tratando das associações das características pessoais, clínicas e nutricionais da população estudada com os marcadores de inflamação e estresse oxidativo, notou-se que o tempo de HD mostrou associação positiva com a PCR-us ($p=0,01$), evidenciando o aumento da inflamação. A GSH, por sua vez, apresentou associação inversa com o IMC ($p<0,01$), refletindo menor proteção antioxidante naqueles indivíduos com excesso de peso e houve ainda, associação entre o uso prévio de 100mg de AAS e menores valores de albumina sérica ($p<0,05$).

Figura 8 – Comportamento dos marcadores bioquímicos aos 0, 30 e 60 dias do estudo. MDA: malondialdeído; GSH: glutathiona reduzida; FOX: total de hidroperóxidos; PCR-us: proteína C-reativa ultrasensível.

O IMC e o MIS não mostraram associação com as concentrações séricas de PCR-us e albumina, assim como a presença de DM (**Figura 9**).

As concentrações séricas individuais de albumina e os valores de IMC podem ser visualizados na **Tabela 8 (APÊNDICE D)**.

Figura 9 – Valores de albumina e proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us), quanto à presença de Diabetes *Mellitus* (DM) ao longo do estudo.

Na **Tabela 5** estão descritos os valores das vitaminas antioxidantes, A e E antes da intervenção e aos 30 e 60 dias de uso do AAS.

Tabela 5 – Resultados dos valores das vitaminas A e E durante o estudo. Ribeirão Preto (SP), 2011.

	T0 (n=42)	T1 (n=38)	T2 (n=36)
Variáveis bioquímicas	Média (Desvio Padrão) Mediana (Mínimo - Máximo)		
Vitamina A (µMol/L)	3,20 (1,2) 2,87 (1,21 - 6,47)	2,78 (0,86) ^a 2,91 (0,68 - 4,15)	2,86 (1,09) ^c 2,87 (1,21 - 5,83)
Vitamina E (µMol/L)	20,80 (6,44) 20,05 (11,3 - 39,24)	20,45 (6,14) 18,48 (12,35 - 35,3)	22,93 (7,86) ^{b,c} 22,13 (11,4 - 46,4)

T0: Tempo 0 (antes da intervenção medicamentosa); T1: Tempo 1 (aos 30 dias); T2: Tempo 2 (aos 60 dias); ^a $p<0,01$, quando comparado com T0; ^b $p<0,05$ quando comparado com T0; ^c $p<0,05$, quando comparado com T1.

Notou-se que o uso do AAS promoveu a redução de vitamina A já aos 30 dias do estudo ($p<0,01$), diferentemente do resultado verificado nas concentrações séricas de vitamina E, que apresentaram aumento significativo ($p<0,05$) na última avaliação.

Houve associação importante entre as concentrações séricas de vitamina A e a presença de DM ($p<0,01$), como mostra a **Figura 10**. A variável idade também influenciou os resultados de vitamina A, ao passo que o aumento dos anos esteve associado com a diminuição das suas concentrações séricas ($p<0,05$). Já com relação à vitamina E, esta mostrou associação positiva com o IMC ($p=0,01$) e diferentemente do esperado, não se correlacionou com a GSH em nenhum dos três tempos de avaliação ($p=0,58$; $p=0,43$; $p=0,06$).

Figura 10 – Comparação dos valores de Vitamina A quanto à presença de Diabetes *Mellitus* (DM) ao longo do estudo.

5. DISCUSSÃO

Os achados deste estudo reforçam os resultados divulgados no censo de diálise de 2011 no que se refere à etiologia da DRC. Assim como nas demais unidades de diálise do país, observou-se a alta prevalência de DM e HAS como principais causas da perda da função renal (SESSO et al., 2012). De fato, os danos vasculares provocados por estas doenças justificam suas contribuições aos altos índices de DRC (BORTOLOTTI, 2008; VIANA; RODRIGUEZ, 2010).

Com relação à distribuição por sexo, as porcentagens verificadas no estudo também foram semelhantes às identificadas pela SBN (42,7% feminino; 57,3% masculino) (SESSO et al., 2012).

A maior parte dos integrantes do estudo se encontrava em idade adulta, o que condiz com a maior prevalência de perda da função renal por doenças crônicas e com a alta taxa de mortalidade nesta população, especialmente no estágio de vida avançado (HWANG et al., 2008).

O tempo médio de terapia dialítica no presente trabalho foi similar ao verificado por Chertow et al. (2000), quando estes investigaram a relação do tempo de tratamento com a sobrevida dos pacientes. No entanto, considerando o número de participantes do presente estudo, percebeu-se que o tempo de terapia dialítica dos mesmos variou bastante, sendo que o valor máximo (185 meses) ultrapassava a expectativa média de tempo de tratamento para a DRC. Stevens et al. (2012) analisaram estudos que avaliaram a expectativa de vida de canadenses em tratamento pré-dialítico e encontraram valores reduzidos quando comparados aos de indivíduos sem DRC. Além disso, observaram que a queda na expectativa de vida destes pacientes acompanhava a diminuição da TFG. Em se tratando da relação entre a expectativa de vida e a TRS, o estudo de Chertow et al. (2000) mostrou que o risco de mortalidade aumenta em 6% para cada ano de tratamento dialítico. Alguns anos mais tarde, pesquisadores japoneses também avaliaram o tempo de HD na sobrevivência de pacientes e observaram que a expectativa de vida dos participantes com idade entre 20 e 40 anos é menor em 15 a 20 anos, comparado aos indivíduos saudáveis da mesma idade. Eles identificaram que a influência do

tempo de terapia dialítica na sobrevida dos indivíduos estudados independia da idade, das concentrações séricas de albumina e da pressão diastólica sanguínea, no entanto, a presença de DM se associava à diminuição da expectativa de vida (ISEKI; TOZAWA; TAKISHITA, 2003).

Com relação ao estado nutricional, a utilização da ferramenta MIS neste trabalho deve-se ao fato de ser o único instrumento de baixo custo e fácil aplicabilidade, voltado à população em diálise, que integra todos os quatro métodos de avaliação nutricional: história (mudança de peso; apetite e ingestão alimentar; sintomas gastrointestinais; capacidade funcional e presença de comorbidade), exame físico (reservas de gordura e de massa muscular), antropometria (IMC) e testes laboratoriais (albumina e reservas de ferro) (KAMIMURA; AVESANI, 2013). Desta forma, o presente estudo não utilizou a avaliação de circunferências e dobras cutâneas, tendo em vista que a literatura não disponibiliza valores de referência próprios para a população em diálise, podendo haver inadequações na sua utilização, especialmente quando feita de forma transversal (OLIVEIRA et al., 2010). Ademais, de acordo com o NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2000), a periodicidade de avaliação longitudinal de circunferências e dobras cutâneas deve ser semestral, sendo o tempo de intervenção neste trabalho insuficiente para modificar a composição corporal dos indivíduos (KAMIMURA, 2013).

O ponto de corte ou a estratificação da classificação do estado nutricional por meio do MIS ainda não foram estabelecidos, no entanto, estudos apontam piores desfechos clínicos com valores superiores a 5 (HO et al., 2008).

O trabalho de Yamada et al. (2008) utilizou as faixas de classificação para o estado nutricional de 0 a 5 (estado nutricional adequado), 6 a 10 (desnutrição leve) e maior ou igual a 11 (desnutrição moderada a grave), as quais foram adotadas no presente trabalho. Os valores de média e mediana do MIS indicaram que a maior parte dos indivíduos se encontrava em estado nutricional adequado, resultado semelhante ao encontrado por Yamada et al. (2008), quando 61,4% dos participantes apresentaram resultados do MIS entre 0 e 5. A desnutrição foi identificada em 33,3% dos participantes, dos quais apenas um foi classificado com desnutrição moderada a grave, por meio desta ferramenta. Vale ressaltar que apesar de utilizarem pontos de corte diferentes para a classificação do estado

nutricional com o uso do MIS, outros estudos encontraram pontuações no escore que alcançavam índices de até 75% de subnutrição (RAMBOD et al., 2009; EBRAHIMZADEHKOR; DORRI; YAPAN-GHARAVI, 2013).

Ao contrário dos resultados encontrados por Yamada et al. em 2008, não houve associação entre os valores de MIS e PCR, importante marcador de inflamação na literatura. Além disso, notou-se que os maiores valores obtidos nos resultados do MIS se atribuíam às questões de número 5 (referente à presença de comorbidades e ao tempo de realização de HD) e 10 (referente ao exame bioquímico de capacidade total de ligação do ferro), sendo menos influenciados pelos aspectos relacionados à alimentação e à composição corporal.

Com relação à avaliação do IMC, o qual também é contemplado pelo MIS, a maior prevalência de excesso de peso comparada a de subnutrição é coerente com as evidências de transição nutricional na população brasileira e mundial, que vem atingindo também os indivíduos com DRC.

A subnutrição está bem reportada como uma das principais causas de morbimortalidade na DRC e no nosso trabalho foi identificada pelo IMC em cinco indivíduos, sendo dois adultos e três idosos. No entanto, nos últimos anos, estudiosos têm evidenciado o seu decréscimo ao passo do aumento de peso crescente nesta população (ZOCCALI, 2009).

Os valores médios de IMC de adultos e idosos apontaram para a eutrofia, porém, o presente trabalho apresentou um número maior de indivíduos acima do peso, quando comparado aos subnutridos, corroborando resultados semelhantes aos de outros pesquisadores. O estudo de Kramer et al. (2006), realizado com dados obtidos pelo *United States Renal Data System* (USRDS), avaliou a média do IMC de indivíduos em diálise desde 1995 a 2002 e identificou um aumento de 25,9 para 27,9kg/m² ao longo destes oito anos. Além disso, eles reportam que em 2002 quase um terço dos indivíduos avaliados eram classificados no grau II de obesidade. Números semelhantes foram encontrados em um estudo europeu, cujo objetivo era associar o IMC à mortalidade da população em diálise. Durante o período de seguimento de 1997 a 2004, encontrou-se um IMC médio de 25,3kg/m²,

evidenciando que mais da metade dos indivíduos avaliados encontrava-se em sobrepeso ou obesidade (MUSTERT et al., 2007).

Sabe-se que o IMC não discrimina as quantidades de tecido adiposo e de massa muscular corporal, todavia, considerando que a população do presente estudo não praticava atividade física e consequentemente não apresentava hipertrofia muscular, sugere-se que os valores encontrados acima do recomendado sejam em consequência de maiores reservas de tecido adiposo.

Diversos estudos relacionam o IMC e a inflamação, uma vez que o tecido adiposo tem mostrado funções que vão além do estoque de energia, como a secreção de adipocinas (AXELSSON et al., 2005). No entanto, diferentemente de outros trabalhos, o presente estudo não encontrou associação entre o IMC e a PCR-us. Em 2008, Ramos et al. publicaram achados de associação positiva entre IMC e tecido adiposo com o estado inflamatório de indivíduos nos estágios 3 e 4 da DRC. Em se tratando dos pacientes em HD, o trabalho de Nihi et al. (2010) encontrou excesso de peso em 50% dos indivíduos e identificou que os homens apresentavam uma correlação positiva do IMC e da gordura corporal com a concentração sérica de PCR-us. Outro trabalho avaliando a população em diálise, publicado no mesmo ano por Cordeiro et al. (2010), verificou uma correlação positiva entre a gordura abdominal (medida pelo Índice de Conicidade) e as concentrações séricas de PCR-us e Interleucina-6 dos participantes. Ressalta-se que estes resultados eram independentes das variáveis: sexo, idade e tempo de diálise.

Os marcadores de estresse oxidativo também têm sido relacionados com aspectos nutricionais. O trabalho de Ramos et al. (2008), já mencionado, identificou que o aumento da adiposidade amplifica o estresse oxidativo de indivíduos com DRC. No presente estudo foi observada uma associação inversa entre o IMC e as concentrações séricas de GSH, evidenciando a relação entre o excesso de peso e a diminuição da ação antioxidante. Resultados semelhantes foram verificados por Trevisan et al. em 2001, quando analisaram o estado oxidativo e os fatores de risco para doenças cardiovasculares em indivíduos saudáveis. O trabalho de Selvakumar et al. (2012) também encontrou diminuição da proteção antioxidante da glutatona em indivíduos sem inflamação, normoglicêmicos e normotensos com IMC acima de 25kg/m², quando comparado àqueles em eutrofia.

Além do estado nutricional, os efeitos pleiotrópicos de alguns medicamentos impulsionam investigações sobre ações secundárias nas condições clínicas dos pacientes. Ademais, despertam a curiosidade sobre medicamentos a serem desenvolvidos especificamente para o doente renal, uma vez que a situação deste paciente é complexa e exige um cuidado bastante abrangente (MIYATA et al., 2011).

No caso do AAS, seu uso prévio na concentração de 100mg para fins de antiagregação plaquetária esteve associado a menores concentrações de albumina na população do presente estudo. Apesar deste achado, o uso prévio do AAS não interferiu nos resultados do uso de 300mg deste anti-inflamatório nos marcadores bioquímicos de inflamação e estresse oxidativo.

Com relação ao uso de estatina, calcitriol e eritropoetina, não houve influência nos resultados dos marcadores bioquímicos do presente estudo, apesar das evidências na literatura de redução das concentrações de substâncias pró-inflamatórias e atenuação do estresse oxidativo por estes medicamentos.

Os efeitos protetores das estatinas na DRC têm sido expostos em muitas pesquisas. Chang et al. (2002) avaliaram o uso diário de 20mg de sinvastatina durante 8 semanas por indivíduos hipercolesterolêmicos em HD e encontraram diminuição do padrão inflamatório evidenciado por redução da concentração sérica de PCR e aumento da albumina. Suassuna e Bastos em 2008 também verificaram redução de 36% das concentrações plasmáticas de PCR-us ao administrarem 20mg de estatina após cada sessão de diálise durante 8 semanas. No entanto, o presente estudo não encontrou diferença no comportamento da PCR-us quando analisou separadamente os resultados de 54,8% indivíduos em uso diário de estatina e 45,2% sem a sua prescrição.

Estudos também evidenciam os benefícios da terapia para correção da anemia com eritropoetina recombinante humana nos marcadores de inflamação e estresse oxidativo (PROVATOPOULOU; ZIROYIANNIS, 2011). No entanto, pesquisadores sugerem que estados inflamatórios, especialmente em indivíduos diabéticos com DRC, estejam relacionados à resistência ao hormônio, sendo necessárias doses mais altas para correção das concentrações de hemoglobina

(WAGNER et al., 2011). Apesar destes efeitos descritos na literatura, não houve diferença na evolução dos marcadores bioquímicos de inflamação e estresse oxidativo entre os indivíduos que faziam uso de eritropoetina e os que não recebiam esta reposição hormonal.

Com relação à forma ativa da vitamina D, o calcitriol, e seus análogos, sabe-se que indivíduos com redução da função renal podem necessitar de sua reposição. No entanto, a literatura descreve efeitos desta substância que vão além das correções séricas de paratormônio e mineralização óssea. O trabalho de Bucharles et al. (2011) com 30 indivíduos em HD encontrou redução significativa de marcadores do estado inflamatório, IL-6 (interleucina-6) e PCR-us, com o uso de colecalciferol em dosagens iniciais de 50.000 unidades internacionais (UI) e finais de 20.000 UI ao longo de 6 meses. Matias et al. em 2010 também haviam verificado diminuição da PCR em indivíduos em HD suplementados com colecalciferol pelo mesmo período. As dosagens utilizadas nestas pesquisas são superiores às usadas pelos pacientes do presente estudo, o que poderia justificar as diferenças nos resultados dos marcadores bioquímicos. Porém, Wu et al. (2011) encontraram diminuição do estado inflamatório e atenuação do estresse oxidativo com doses de calcitriol semelhantes às usadas no presente estudo.

Em se tratando da avaliação do uso do AAS nos marcadores bioquímicos, é importante ressaltar que a perda de seis pacientes ao longo do estudo não influenciou os resultados, como verificado na **Tabela 6 (Apêndice B)**.

Notou-se que ao início do presente estudo o valor da mediana de PCR-us era de 5,3mg/L (variando de 0,36 a 46,2) e que exatamente 50% dos participantes apresentavam estado inflamatório aumentado, de acordo com o ponto de corte de 5,1mg/L estabelecido no trabalho de Nascimento et al. (2004) com indivíduos brasileiros em HD. Este mesmo trabalho avaliou a PCR-us ao longo de 6 meses e encontrou o valor da mediana de 3,6mg/L (variando entre 3,2 e 82,0mg/L), apesar de constatarem que as concentrações séricas variavam bastante nestes indivíduos, mesmo na ausência de processos agudos de inflamação.

O trabalho de Mattos (2011), realizado na Unidade de Diálise do HCFMRP-USP com parte da população do presente estudo, havia encontrado dois

anos antes aproximadamente 38% de estado inflamatório aumentado nos pacientes. Ressalta-se que a idade e o tempo de terapia dialítica eram semelhantes em ambas às populações avaliadas, no entanto, a presença de DM foi 4,33% maior no presente trabalho.

Houve uma associação positiva entre o tempo de HD e a PCR-us, a qual é bastante aceitável pelo fato da diálise promover a exacerbação da produção de substâncias relacionadas ao processo aterosclerótico, que muitas vezes leva ao aumento da mortalidade nos indivíduos com DRC. No entanto, Kaysen et al. (2000), Nascimento et al. (2004) e Snaedal et al. (2009), ao estudarem a população em diálise, não verificaram relação a mesma entre o tempo de terapia dialítica e a PCR-us.

O uso do AAS, mesmo em dose não considerada anti-inflamatória, promoveu diminuição da inflamação, evidenciada pela redução das concentrações séricas de PCR-us aos 60 dias do estudo. Nesta fase do estudo, a porcentagem de valores de PCR-us acima de 5,1 mg/L passou de 50 para 30,56%. Huang et al. (2011) verificaram resultados semelhantes ao compararem os valores de PCR-us de pacientes em HD sem uso do AAS com aqueles que usaram 100mg por 6 meses. Outros achados de diminuição da PCR-us com o uso de doses não consideradas anti-inflamatórias do AAS já haviam sido reportados em populações sem DRC. O trabalho de Ikonomidis et al. em 1999 utilizou a mesma dose de AAS do presente estudo, por seis semanas, e encontrou diminuição de 29% da concentração de PCR-us em indivíduos com angina clinicamente estável.

Com relação à albumina, as concentrações séricas encontradas no início do presente estudo foram superiores a 3,8 g/dL como recomendado no trabalho de Fouque et al. (2008). Este resultado contraria muitos achados de hipoalbuminemia na população com DRC em diálise, porém, é corroborado pelos achados de Calado et al. (2007) e Mattos (2011) nos quais as médias das concentrações séricas de 64 e 21 indivíduos em hemodiálise corresponderam a $4,2 \pm 0,5$ g/dL e $4,2 \pm 0,23$ g/dL, respectivamente.

É importante destacar que dez participantes, caracterizados com risco nutricional pelo serviço de diálise, faziam uso de suplemento energético-proteico.

Acredita-se que além deste aporte proteico, a técnica verde de bromocresol utilizada para a dosagem da albumina possa ter contribuído para os valores altos desta proteína, especialmente no início do estudo. Santos et al. (2004) apontam que esta técnica utilizada no método colorimétrico é capaz de superestimar as concentrações séricas de albumina. Além disso, a coleta de sangue no presente estudo foi realizada após a diálise, minimizando a possibilidade de hemodiluição e favorecendo valores mais altos da proteína no sangue, assim como os achados de Kubrusly et al. (2012) que sugerem modificações na interpretação da albumina sérica conforme os períodos pré e pós-diálise.

Após o uso do AAS, a albumina apresentou valores diminuídos de forma significativa já aos 30 dias de intervenção e ao final do estudo metade dos participantes apresentavam concentrações séricas abaixo de 3,8g/dL. Este comportamento da proteína sérica contraria o resultado de diminuição da inflamação, evidenciado pela queda da PCR-us, uma vez que a literatura aponta para uma correlação inversa entre estes dois marcadores (STEVINKEL et al.; 1999). Além disso, não foi encontrado nenhum estudo que justificasse a diminuição das concentrações séricas da albumina pelo uso do AAS na população com DRC. Sabe-se que esta proteína é bastante sugestiva a outras alterações fisiológicas, como a super-hidratação e o mau estado nutricional, no entanto, a coleta de sangue realizada no momento pós-diálise e a suplementação energético-proteica em casos necessários, parecem não relacionar o estado de hidratação e de nutrição à sua queda.

Outra ação conferida à albumina é a proteção antioxidante (ROCHE et al., 2008). No entanto, sua efetividade como antioxidante em indivíduos com DRC ainda é controversa. Estudiosos evidenciaram sua propriedade antioxidante ao verificarem um aumento significativo da albumina reduzida após 3 a 5 horas de início da diálise com posterior queda a concentrações abaixo do ideal (SOEJIMA et al., 2004). Entretanto, outros achados mostraram que os indivíduos com DRC e em tratamento dialítico possuem alterações na molécula da albumina sérica que prejudicam algumas propriedades fisiológicas (LIM; CHENG; YANG, 2007). Os grupos tióis da sua molécula, que lhe conferem ação antioxidante por atuarem como *scavenger*, estão depletados nos indivíduos com DRC, diminuindo a sua possibilidade de atuar na citoproteção (MERA et al., 2005; KLAMMT et al., 2012). Além disso, evidências

apontam-na como a principal proteína plasmática a ser alvo do estresse oxidativo em indivíduos com DRC e em HD, podendo ser este o motivo da sua diminuição ao longo do presente trabalho (HIMMELFARB; MCMONAGLE, 2001).

Em se tratando dos marcadores bioquímicos de estresse oxidativo, muitos estudos não utilizam os seus valores corrigidos pela proteína, portanto, as unidades de medidas de FOX foram convertidas em $\mu\text{Mol/L}$ e as de GSH e MDA em nmol/mL para estabelecer comparações com outros resultados.

Com relação às concentrações séricas de FOX no início do estudo, observou-se que estas ($18,2 \pm 6,7 \text{ nmol/mL}$) estavam acima dos valores encontrados no grupo controle ($4,25 \pm 2,05 \mu\text{Mol/L}$) de um estudo que investigou a peroxidação lipídica de indivíduos com DRC, também pelo método de oxidação do ferro na presença de *xlenol orange* (Nourooz-Zadeh, 1999).

O uso do AAS levou ao aumento significativo da produção de FOX aos 30 dias do estudo, evidenciando um aumento do estresse oxidativo. Resultados diferentes foram verificados por Ashidate et al. (2009) em estudo *in vitro*, no qual houve diminuição da formação de hidroperóxidos com a utilização do ácido gentísico, um metabólito do AAS. No entanto, o resultado do presente estudo corrobora com os achados de Waterman et al. (2009), que identificaram o aumento da peroxidação lipídica em indivíduos saudáveis com o uso de baixa dose de AAS (75mg/dia) por 2 semanas.

Já aos 60 dias do presente estudo, houve uma redução significativa da média de concentração sérica do total de hidroperóxidos. Sugere-se que essa diminuição tenha ocorrido pela ação da GSH devido ao seu comportamento ao longo do estudo, o qual apresentou aumento da concentração aos 30 dias de intervenção, seguido de diminuição importante ao final da avaliação. Tal situação sugere que este tripeptídeo, juntamente com a ação enzimática da GSH-Px, tenha desempenhado uma de suas principais ações no ciclo redox, a de manter os níveis de hidroperóxidos lipídicos em concentrações controladas, evitando danos celulares (ROVER-JR et al., 2001).

A literatura aponta diferentes vias de ação antioxidante da GSH, como a sua utilização como substrato pela glutathione peroxidase na eliminação de

hidroperóxidos, como redutora da forma oxidada da vitamina C para manutenção da forma funcional da vitamina E, e como detoxificante de aldeídos reativos (como o malondialdeído) (JORDÃO-JR et al. 1998).

De acordo com Rover-Jr et al. (2001), mudanças na concentração de GSH podem ser um indicador útil em certas desordens fisiológicas, até mesmo provocadas pelo uso de medicamentos com ação oxidante. Porém, mesmo antes do uso do AAS, este tripeptídeo antioxidante encontrava-se abaixo do valor verificado por Ross, Koo e Moberly (1997) em um grupo controle (364,2 vs 1276 nmol/mL).

Em se tratando do MDA, os valores de média e desvio-padrão no início do presente estudo ($4,0 \pm 2,4$ nmol/mL) foram superiores aos identificados por Vecchi et al. (2009) em um grupo controle ($1,7 \pm 0,4$ nmol/mL). Porém, foram menores que o resultado encontrado por Ajala, Ogunro e Odun (2011), quando este marcador foi analisado após o procedimento hemodialítico ($6,03 \pm 0,4$ nmol/mL em homens e $6,71 \pm 0,7$ nmol/mL em mulheres).

Com relação à intervenção medicamentosa, este marcador da peroxidação lipídica não sofreu alterações, diferentemente dos achados verificados em outros trabalhos. Steer et al. (1997) utilizaram a mesma dose do medicamento, administrada por duas semanas, em indivíduos saudáveis e verificaram uma formação menor de MDA (expresso em nmol/mg LDL *protein*) quando comparado aos indivíduos que não tiveram a LDL modificada pelo AAS. Sabe-se que o MDA é um produto secundário da peroxidação lipídica e, portanto, pode-se considerar uma possível ação antioxidante na interrupção da propagação de espécies reativas de oxigênio. Além disso, Kirkova, Ivancheva e Russanov (1994), por meio de um estudo *in vitro*, mostraram que a ação do AAS pode ser dose-dependente na formação de MDA, pois, em seu estudo, na concentração de 1 mM houve aumento da peroxidação lipídica, enquanto que em concentrações maiores (5 mM), verificou-se inibição da produção de espécies reativas. No entanto, os autores indicam que a diminuição de MDA pode estar relacionada aos complexos quelantes do medicamento com metais pró-oxidantes. Além disso, eles alertam para as ressalvas que devem ser feitas quando esses resultados são comparados a estudos *in vivo*, nos quais outros processos fisiológicos estão envolvidos.

Em se tratando das vitaminas avaliadas, notou-se que suas concentrações séricas estavam adequadas de acordo com Young (1987). Mattos em 2011 encontrou resultados semelhantes ao avaliar alguns pacientes da mesma população do presente trabalho e constatar valores elevados de vitamina A. Estudiosos justificam estas concentrações superiores da vitamina A em indivíduos com comprometimento da função renal pelo aumento das concentrações séricas da proteína ligadora do retinol (PLR), uma vez que seu catabolismo e sua excreção se tornam diminuídos nesta condição. Além disso, eles mostram que mesmo com o procedimento dialítico e a queda às vezes significativa dos valores da PLR, a vitamina A permanece abundante no sangue (ABAHUSAIN; AL-NAHEDH, 2002).

Os indivíduos com DM apresentaram valores diminuídos de vitamina A, quando comparados com os participantes normoglicêmicos. Além disso, notou-se que as concentrações séricas desta vitamina eram menores nos pacientes mais velhos. Resultados semelhantes foram observados por Espe et al. (2011) em um estudo que mediu as concentrações séricas de retinol de 1177 indivíduos diabéticos em hemodiálise. Os pesquisadores observaram que os pacientes com idade mais avançada apresentavam valores menores desta vitamina antioxidante, bem como aqueles que eram diabéticos há mais tempo. Tais resultados contrariam os achados de Abahusain e Al-Nahedh (2002), os quais evidenciaram maiores concentrações do precursor de vitamina A, β -caroteno, em indivíduos diabéticos com DRC. Estes autores relacionam o aumento do antioxidante ao distúrbio do metabolismo de lipoproteínas devido ao DM.

Após a administração do AAS houve diminuição das concentrações séricas de retinol, no entanto, não foi encontrada na literatura científica nenhuma evidência de depleção da vitamina A em função do uso de AAS, especialmente em indivíduos em HD.

Autores apontam uma correlação positiva entre as concentrações séricas de albumina e PLR (CORRÊA et al., 2002; ESPE et al., 2011). Esta situação pode ter ocorrido no presente estudo, tendo em vista a diminuição da albumina sérica e dos valores de retinol, no entanto, a ausência da análise da PLR impede que o presente estudo atribua a queda das concentrações séricas de vitamina A à oxidação desta proteína, assim como foi sugerido com a diminuição da albumina

sérica. Ademais, o transporte de ácido retinoico, metabólito do retinol, ocorre como um complexo ligado à albumina (EL BEITUNE et al., 2003).

Com relação à vitamina E, o aumento das suas concentrações séricas diferiu do resultado de Steer et al. (1997), que não verificaram alteração dos valores por meio do uso do AAS. O estudo *in vitro* de Podhaisky et al. (1997) mostrou que a vitamina E pode potencializar os efeitos antioxidantes do AAS, no entanto, os resultados verificados no presente trabalho não se assemelham a este.

Autores que também encontraram valores elevados de vitamina E em indivíduos em diálise, comparados aos indivíduos controles, observaram que ao ajustarem seu valor pelos lipídios plasmáticos, a diferença desaparecia (BONNEFONT-ROUSSELOT et al., 1997). Tal evidência pode ser reforçada pela associação positiva entre vitamina E e triglicérides verificada por Mattos (2011) em indivíduos em HD. Porém, a ausência de exames séricos de triglicerídeos e de colesterol total e frações, dificultam a interpretação dos resultados das vitaminas lipossolúveis no presente estudo.

Não houve correlação entre as concentrações séricas de vitamina E e GSH em nenhum dos momentos de avaliação, apesar das mesmas apresentarem ações dependentes em processos antioxidantes (JORDÃO-JR et al., 1998). No entanto, assim como a GSH, a Vitamina E apresentou associação positiva com o IMC, sugerindo que este fato também se deva à propriedade lipossolúvel desta vitamina e, portanto, à possibilidade de maiores reservas em indivíduos com excesso de peso, como visto no trabalho de Espe et al. (2013).

Vale enfatizar que as associações verificadas no presente estudo entre os marcadores bioquímicos e as características pessoais, clínicas e nutricionais dos participantes (como: idade, presença de DM, tempo de HD e IMC) não sofreram interferências com o uso do AAS ao longo deste estudo.

Ressalta-se que os resultados do presente trabalho foram baseados no princípio de que os pacientes fizeram uso correto do AAS. Sgnaolin, Prado e Figueiredo (2012) expõem os problemas relacionados à adesão ao tratamento, inclusive em indivíduos com DRC em TRS, no entanto, espera-se que com a seleção

critérioria e a convivência intensiva com os participantes, tenha-se diminuído a possibilidade deste fator ter influenciado os resultados obtidos.

Finalmente, foram considerados como limitações neste estudo: o tamanho da amostra; a ausência de valores de lipidograma, para auxiliar na interpretação das concentrações séricas das vitaminas lipossolúveis; a ausência de informações de diurese residual e a ausência de marcadores do estresse oxidativo proteico para auxiliar na interpretação da diminuição da albumina sérica ao longo do estudo.

6. CONCLUSÃO

A administração do AAS promoveu diminuição da inflamação, evidenciada pela redução da PCR-us, mesmo com a queda das concentrações séricas de albumina. Além disso, houve aumento da peroxidação lipídica aos 30 dias de uso do medicamento e posterior queda ao final da intervenção, identificadas pelos valores de FOX e GSH. As concentrações séricas de MDA se mantiveram inalteradas, enquanto que as vitaminas antioxidantes se comportaram de maneira inversa, havendo diminuição da vitamina A aos 30 dias e aumento da vitamina E ao final do estudo.

Os valores dos marcadores bioquímicos previamente à intervenção medicamentosa evidenciaram: ausência de hipoalbuminemia, estado inflamatório aumentado em metade da população, aumento da peroxidação lipídica, diminuição da defesa antioxidante e altas concentrações séricas de vitamina A e E. O estado nutricional da maior parte dos indivíduos avaliados foi caracterizado como adequado de acordo com o MIS e o IMC e houve maior porcentagem de excesso de peso comparada à de subnutrição.

As características pessoais, clínicas e nutricionais dos participantes apresentaram associações com os marcadores bioquímicos avaliados, mas estas associações não foram influenciadas pelo uso do AAS.

REFERÊNCIAS

ABAHUSAIN, M. A.; AL-NAHEDH, N. N. The biochemical status of vitamin A and alpha-tocopherol during different stages of renal disease and its relationship to diabetes. **Saudi J Kidney Dis Transplant**, v.13, n.1, p.18-23, 2002.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Aspirina. Bulário Eletrônico. 2009. Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25345-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25345-1-0].PDF)>. Acesso em: 07 jan. 2013.

AJALA, M. O.; OGUNRO, P. S.; ODUN, A. Effect of hemodialysis on total antioxidant status of chronic renal failure patients in government hospitals in Lagos Nigeria. **Niger J Clin Pract**, v.14, n.2, p.154-158, 2011.

ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. **BMJ**, v.324, p.71-86, 2002.

ASAR, B. et al. Malnutrition-inflammation score is a useful tool in peritoneal dialysis patients. **Perit Dial Int**, v.26, p.705-711, 2006.

ASHIDATE, K. et al. Gentisic acid, an aspirin metabolite, inhibits oxidation of low-density lipoprotein and the formation of cholesterol ester hydroperoxides in human plasma. **Eur J Pharmacol**, v.513, n.3, p.173-179, 2005.

AXELSSON, J. et al. Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. **J Ren Nutr**, v.15, n.1, p.131-136, 2005.

BANSAL, B. et al. Vitamin D deficiency in hemodialysis patients. **Indian J Endocr Metab**, v.16, p.270-273, 2012.

BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev Nutr**, v.23, n.4, p.629-643, 2010.

BARROS, E.; THOMÉ, F. Prevenção das doenças renais. In: BARROS, E.; MANFRO, R. C.; THOMÉ, F.; GONÇALVES, L. F. **Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 1999. cap.4, p.59-61.

BERG, K. et al. Acetylsalicylic acid treatment until surgery reduces oxidative stress and inflammation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. **Eur J Cardiothorac Surg**, (2012) doi: 10.1093/ejcts/ezs591 First published online: December 2, 2012.

BERGSTROM, J.; LINDHOLM, B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. **Am J Kidney Dis**. v.32, n.5, p.834-841, 1998.

BIANCHI, P. D. et al. Efeito de uma sessão de hemodiálise sobre o estresse oxidativo sistêmico de pacientes renais crônicos terminais. **J Bras Nefrol**, v.31, n.3, p.175-182, 2009.

BIASUCCI, L. M. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: Clinical Use of Inflammatory Markers in Patients With Cardiovascular Diseases: A Background Paper. **Circulation**, v.110, p.560-567, 2004.

BONNEFONT-ROUSSELOT, D. et al. Antioxidant status of elderly chronic renal patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Nephrol Dial Transplant**, v.12, p.1399-1405, 1997.

BORTOLOTTO, L. A. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. **Rev Bras Hipertens**, v.15, n.3, p.152-155, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Estatuto do Idoso**. 2. ed. rev. Brasília, DF, 2009.

BREGMAN, H.; DAUGIRDAS, J. T.; ING, T. S. Complicações durante a hemodiálise. In: BLAKE, P. G.; DAUGIRDAS, J. T.; ING, T. S. **Manual de Diálise**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p.151-172.

BUCHARLES, S. et al. Impact of Cholecalciferol Treatment on Biomarkers of Inflammation and Myocardial Structure in Hemodialysis Patients without Hyperparathyroidism. **J Ren Nutr**, v.22, n.2, p.284-291, 2012.

CALADO, I. L. et al. Avaliação Nutricional de Pacientes Renais em Programa de Hemodiálise em um Hospital Universitário de São Luís do Maranhão. **J Bras Nefrol**, v.29, n.4, p.215-221, 2007.

CANZIANI, M. E. F.; DRAIBE, A. S.; NADALETTO, M. A. J. Técnicas dialíticas na insuficiência renal crônica. In: AJZEN, H.; SCHOR, N. **Guia de nefrologia**. 1ª ed. Barueri: Manole, 2002. p.195-209.

CARRERO, J. J. Mechanisms of altered regulation of food intake in chronic kidney disease. **J Ren Nutr**, v.21, n.1, p.7-11, 2011.

CARVALHO, W. A.; CARVALHO, R. D.; RIOS-SANTOS, F. Specific cyclooxygenase -2 inhibitor analgesics: therapeutic advances. **Rev Bras Anesthesiol**, v.54, p.448-64, 2004.

CHAN, J. Y. W. et al. Comprehensive malnutrition inflammation score as a marker of nutritional status in chinese peritoneal dialysis patients. **Nephrology**, v.12, p.130-134, 2007.

CHANG, J. W. et al. Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis**, v.39, p.1213-1217, 2002.

CHERTOW, G. M. et al. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. **Kidney Int**, v.57, p.1176-1181, 2000.

CLERMONT, G. et al. Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. **Cardiovasc Res**, v.47, p.618-623, 2000.

CORDEIRO, A. C. et al. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein–energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. **Nephrol Dial Transplant**, v.25, p.562–568, 2010.

CORRÊA, C. R. et al. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). **J Bras Patol Med Lab**, v.38, p.183-190, 2002.

COSTA, C. M.; SANTOS, R. C. C.; LIMA, E. S. A simple automated procedure for thiol measurement in human serum samples. **J Bras Patol Med Lab**, v.42, n.5, p.345-50, 2006.

CUPPARI, L. Marcadores bioquímicos. In: CUPPARI, L.; AVESANI, C. M.; KAMIMURA, M. A. **Nutrição na Doença Renal Crônica**. 1ª ed. Barueri: Manole, 2013. cap.9.

DAUGIRDAS, J. T. et al. Prescrição de hemodiálise crônica: uma abordagem da cinética da uréia. In: DAUGIRDAS, J. T.; ING, T. S. **Manual de diálise**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. cap. 9.

DE MUTSERT, R. et al. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. **Am J Clin Nutr**, v.89, p.787-793, 2009.

DINIZ, H. F. et al. Insuficiência e deficiência de vitamin D em pacientes portadores de doença renal crônica. **J Bras Nefrol**, v.34, n.1, p.58-63, 2012.

DONATH, M. Y.; SHOELSON, S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. **Nat Rev Immunol**, v.11, p.98-107, 2011.

DOWEIKO, J. P.; NOMPLEGGI, D. J. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. **J Parenter Enteral Nutr**, v.15, n.2, p.207-211, 1991.

EBRAHIMZADEHKOR, B.; DORRI, A. M.; YAPAN-GHARAVI, A. H. Malnutrition-Inflammation Score in Hemodialysis Patients. **Zahedan J Res Med Sci**, 15(X): X-X, 2013.

EL BEITUNE, P. et al. Deficiência da vitamina A e associações clínicas: revisão. **ALAN**, v.53, n.4, 2003.

ESPE, K. M. et al. Impact of vitamin A on clinical outcomes in haemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, v.26, p.4054-4061, 2011.

ESPE, K. M. et al. Low Plasma α -Tocopherol Concentrations and Adverse Clinical Outcomes in Diabetic Hemodialysis Patients. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.8, p.1-7, 2013.

FITZPATRICK, F. A.; SOBERMAN, R. Regulated formation of eicosanoids. **J Clin Invest**, v.107, n.11, p.1347-1351, 2001.

FOUQUE, D. et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. **Kidney Int**, v.73, p.391-398, 2008.

FURST, D. E.; ULRICH, R. W. Fármacos antiinflamatórios não esteroides, fármacos anti-reumáticos modificadores da doença, analgésicos não-opioides e fármacos usados no tratamento da gota. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 10ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. p.515-538.

GERARD-MONNIER, D. et al. Reactions of 1-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. Analytical applications to a colorimetric assay of lipid peroxidation. **Chem Res Toxicol**, v.11, n.10, p.1176-83, 1998.

GOMES, M. M.; SAUNDERS, C.; ACCIOLY, E. Vitamin A role preventing oxidative stress in newborns. **Rev Bras Saude Matern Infant**, v.5, p.275-82, 2005.

GROSSER, N.; SCHRÖDER, H. Aspirin Protects Endothelial Cells From Oxidant Damage Via the Nitric Oxide-cGMP Pathway. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.23, p.1345-1351, 2003.

HALLIWEL, B.; GUTTERIDGE, J. C. M. **Free Radical Biology & Medicine**. 3ª ed. Oxford University Press, 1999. p.936.

HILARIO, M. O. E.; TERRERI, M. T.; LEN, C. A. **Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxygenase 2**. **J. Pediatr**, v.82, n.5, p.206-212, 2006.

HIMMELFARB, J.; MCMONAGLE, E. Albumin is the major plasma protein target of oxidant stress in uremia. **Kidney Int**, v.60, n.1, p.358-63, 2001.

HO, L. C. et al. Clinical Utility of Malnutrition-Inflammation Score in Maintenance Hemodialysis Patients: Focus on Identifying the Best Cut-Off Point. **Am J Nephrol**, v.28, p.840-846, 2008.

HUANG, Y. et al. Aspirin can reduce serum C reactive protein level in maintenance hemodialysis patients. **Chin J Nephrol**, v.27, n.4, p.271-275, 2011.

HUBER, P. C.; ALMEIDA, W. P. Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. **Quim. Nova**, v.31, n.5, p.1170-1179, 2008.

HWANG, S. J. et al. Increased risk of mortality in the elderly population with late-stage chronic kidney disease: a cohort study in Taiwan. **Nephrol Dial Transplant**, v.23, p.3192-3198, 2008.

IKIZLER, T. A. et al. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. **Kidney Int**, v.55, p.1945-1951, 1999.

IKIZLER, T. A. et al. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. **Am J Physiol Endocrin Metab**, v.282, n.1, p.107-116, 2002.

IKONOMIDIS, I. et al. Increased Proinflammatory Cytokines in Patients With Chronic Stable Angina and Their Reduction By Aspirin. **Circulation**, v.100, p.793-798, 1999.

ISEKI, K.; TOZAWA, M.; TAKISHITA, S. Effect of the duration of dialysis on survival in a cohort of chronic haemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, v.18, p.782-787, 2003.

JOFRÉ, R. et al. Inflammatory Syndrome in Patients on Hemodialysis. **J Am Soc Nephrol**, v.17, p.274-280, 2006.

JORDÃO-JR, A. A. et al. Peroxidação lipídica e etanol: papel da glutatona reduzida e da vitamina E. **Medicina, Ribeirão Preto**, n.31, p.434-449, 1998.

JORDÃO-JR, A. A. et al. Effect of an acute dose of ethanol on lipid peroxidation in rats: action of vitamin E. **Food Chem Toxicol**, v.42, n.3, p.459-64, 2004.

KALANTAR-ZADEH, K.; KOPPLE, J. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. **Am J Kidney Dis**, v.38, n.6, p.1343-1350, 2001.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis**, v.38, p.1251-1263, 2001.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. **Am J Kidney Dis**, v.42, n.5, p.864-881, 2003.

KAMIMURA, M. A. Antropometria e composição corporal. In: CUPPARI, L.; AVESANI, C. M.; KAMIMURA, M. A. **Nutrição na Doença Renal Crônica**. 1ª ed. Barueri: Manole, 2013. cap.7.

KAMIMURA, M. A.; AVESANI, C. M. Métodos compostos de avaliação nutricional. In: CUPPARI, L.; AVESANI, C. M.; KAMIMURA, M. A. **Nutrição na Doença Renal Crônica**. 1ª ed. Barueri: Manole, 2013. cap.10.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia (Básica & Clínica)**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998; 408-423.

KAYSEN, G. A. et al. The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. **Kidney Int**, v.54, p.346-352, 2000.

KIRKOVA, M.; IVANCHEVA, E.; RUSSANOV, E. In vitro effects of aspirin on malondialdehyde formation and on activity of antioxidant and some metal-containing enzymes. **Comp Biochem Physiol Pharmacol Toxicol Endocrinol**, v.108, n.2, p.145-52, 1994.

KLAMMT, S. et al. Albumin-binding capacity (ABiC) is reduced in patients with chronic kidney disease along with an accumulation of protein-bound uraemic toxins. **Nephrol Dial Transplant**, v.27, p.2377-2383, 2012.

KRAMER, H. J. et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. **J Am Soc Nephrol**, v.17, p.1453-1459, 2006.

KUBRUSLY, M. et al. Análise comparativa entre a albumina pré- e pós-dialise como indicadores do risco nutricional e de morbimortalidade em hemodiálise. **J Bras Nefrol**, v.34, n.1, p.27-35, 2012.

LEAL, V. O.; LEITE-JÚNIOR, M.; MAFRA, D. Acidose metabólica na doença renal crônica: abordagem nutricional. **Rev Nutr**, v.21, n.1, p.93-103, 2008.

LIM, P. S.; CHENG, Y. M.; YANG, S. M. Impairments of the biological properties of serum albumin in patients on haemodialysis. **Nephrology (Carlton)**, v.12, n.1, p.18-24, 2007.

LIMA, E. S.; ABDALLA, D. S. P. Peroxidação lipídica: Mecanismos e Avaliação em amostras biológicas. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v.37, n.3, p.293-303, 2001.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*, n.21, p.55-67, 1994.

LITALIEN, C.; JACQZ-AIGRAIN, E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. **Paediatr Drugs**, v.3, p.817-58, 2001.

LITTELL, R. C. et al. **SAS System for Mixed Models**, Cary, NC: SAS Institute Inc, 1996.

LOBO, J. C.; MAFRA, D.; ABDALLA, D. S. P. Alterações Oxidativas da LDL na Doença Renal Crônica:Enfoque na LDL Eletronegativa. **J Bras Nefrol**, v.30, n.4, p.294-300, 2008.

LUGON, J. R.; STROGOFF, J. P.; WARRAK, E. A. Hemodiálise. In: RIELLA, M. C. **Princípios de Nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

LUKE, R. G. Insuficiência Renal Crônica. In: AUSIELLO, D.; GOLDMAN, L. Cecil: **Tratado de Medicina Interna**. 22ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p.632-640.

MACIEL, M. A. R. M. et al. Desnutrição, infamação e aterosclerose em pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico. **Rev Bras Nutr Clin**, v.24, n.4, p.255-62, 2009.

MARREIRO, D. N. et al. Estado nutricional de pacientes renais crônicos em hemodiálise. **Rev Bras de Nutr Clínica**, v.22, n.3, p.189-93, 2007.

MARTINS, C. Vitaminas e oligoelementos na insuficiência renal. In: RIELLA, M. C.; MARTINS, C. **Nutrição e o Rim**. Rio de janeiro: Guanabara Koogan, 2001. cap. 5.

MARTINS, C.; AVESANI, C. M. Desnutrição energético-proteica. In: CUPPARI, L.; AVESANI, C. M.; KAMIMURA, M. A. **Nutrição na Doença Renal Crônica**. 1ª ed. Barueri: Manole, 2013. cap.16.

MATIAS, P. J. et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.5, p.905-911, 2010.

MATTOS, A. M. **Estresse oxidativo protéico e suas associações com estado inflamatório e dislipidemia em pacientes tratados por diálise peritoneal e hemodiálise**. Ribeirão Preto: FMRP-USP, 2011.

MCNULTY, H.; JACOB, R. F.; MASON, R. P. Biologic activity of carotenoids related to distinct membrane physicochemical interactions. **Am J Cardiol**, v.101, p.20-29, 2008.

MENON, V. et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. **Kidney Int**, v.68, n.2, p.766-72, 2005.

MEKKI, K. et al. Effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on redox status in chronic renal failure patients: a comparative study. **Lipids Health Dis**, v.9, n.93, p.1-7, 2010.

MERA, K. et al. The structure and function of oxidized albumin in hemodialysis patients: Its role in elevated oxidative stress via neutrophil burst. **Biochem Biophys Res Commun**, v.334, n.4, p.1322-1328, 2005.

MIYATA, T.; KUROKAWA, K.; VAN YPERSELE DE STRIHO, C. Relevance of oxidative and carbonyl stress to long-term uremic complications. **Kidney Int**, v.76, n.2, p.120-5, 2000.

MIYATA, T. et al. New era for drug discovery and development in renal disease. **Nat. Rev. Nephrol**, v.7, p.469-477, 2011.

MONTEIRO, E. C. A. et al. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). **Temas de Reumatologia Clínica**, v.9, n.2, p.53-63, 2008.

MUSTERT, R. et al. Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up. **J Am Soc Nephrol**, v.18, p.967-974, 2007.

NASCIMENTO, M. M. et. al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian hemodialysis patients: a prospective study. **Nephrol Dial Transplant**, v.19, n.11, p.2803-2809, 2004.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care. 2008. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/cg73>>. Acesso em: 05 jun. 2013.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. **Am J Kidney Dis**, v.35, p.1-139, 2000.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **Am J Kidney Dis**, v.39, p.1-246, 2002. Supplement 1.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI). Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. **Am J Kidney Dis**, n.48, p.1-322, 2006. Supplement 1.

NGUYEN-KHOA, T. et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. **Nephrol Dial Transplant**, v.16, p.335-40, 2001.

NIHI, M, M. et al. Association between body fat, inflammation and oxidative stress in hemodialysis. **J Bras Nefrol**, v.32, n.1, p.9-15, 2010.

NOUROOZ-ZADEH, J. Effect of dialysis on oxidative stress in uraemia. **Redox Report**, v.4, n.1/2, 1999.

OLIVEIRA, C. M. C. et al. Desnutrição na insuficiência renal crônica: qual o melhor método diagnóstico na prática clínica? **J Bras Nefrol**, v.32, n.1, p.57-70, 2010.

PAUL, J. L. et al. Lipid peroxidation abnormalities in hemodialyzed patients. **Nephron**, v.64, p.106-9, 1993.

PEPYS, M. B.; BALTZ, M. L. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. **Adv Immunol**, v.34, p.141-212, 1983.

PODHAISKY, H. P. et al. Aspirin protects endothelial cells from oxidative stress: possible synergism with vitamin E. **FEBS Lett**, v.417, p.349-351, 1997.

PROVATOPOULOU, S. T; ZIROYIANNIS, P. N. Clinical use of erythropoietin in chronic kidney disease: outcomes and future prospects. **Hippokratia**, v.15, n.2, p.109-115, 2011.

RAMBOD, M. et al. Association of Malnutrition-Inflammation Score With Quality of Life and Mortality in Hemodialysis Patients: A 5-Year Prospective Cohort Study. **Am J Kidney Dis**, v.53, p.298-309, 2009.

RAMOS, L. F. et al. Oxidative Stress and Inflammation Are Associated with Adiposity in Moderate to Severe CKD. **J Am Soc Nephrol**, v.19, p.593-599, 2008.

RIELLA, M. C.; PECOITS-FILHO, R. Insuficiência Renal Crônica: Fisiopatologia da Uremia. In: RIELLA, M. C. **Princípios da Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos**. 4.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan; 2003. p.661-689.

ROCHE, M. et al. The antioxidant properties of serum albumin. **FEBS Letters**, v.582, p.1783-1787, 2008.

ROMÃO-JÚNIOR, J. E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **J Bras Nefrol**, v.26, n.3, p.1-3, 2004. Supplement 1.

ROSE, B. D. NSAIDs: Acute renal failure and nephrotic syndrome. **UpToDate®**, jun. 2004. In press. Disponível em:
<[http://pedneph.info/NSAID/nsaidpdf/UpToDate%20NSAIDs%20Acute%20renal%20failure%20and%20nephrotic%20syndrome".pdf](http://pedneph.info/NSAID/nsaidpdf/UpToDate%20NSAIDs%20Acute%20renal%20failure%20and%20nephrotic%20syndrome)>. Acesso em: 07 out. 2011.

ROSS, E. A.; KOO, L. C.; MOBERLY, J. B. Low whole blood and erythrocyte levels of glutathione in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. **Am J Kidney Dis**, v.30, n.4, p.489-494, 1997.

ROVER-JR, L. et al. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado à métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. **Quim. Nova**, v.24, n.1, p.112-119, 2001.

RUBIN, N. T.; GOES, N. Tratamento da Insuficiência Renal Crônica Terminal. In: Cecil: **Tratado de Medicina Interna**. 22^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p.827-836.

SANTOS, N. S. J. et al. Albumina sérica como marcador nutricional de pacientes em hemodiálise. **Rev Nutr**, v.17, n.3, p.339-349, 2004.

SCHALL, R. Estimation in generalized linear models with random effects. **Biometrika**, v.78, n.4, p.719-727, 1991.

SELVAKUMAR, C. et al. Oxidant-Antioxidant disturbance in men classified as obese according to the preliminary WHO guidelines for Asians. **Journal of Stress Physiology & Biochemistry**, v.8, n.1, p.172-181, 2012.

SESSO, R. C. C. et al. Diálise Crônica no Brasil - Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2011. **J Bras Nefrol**, v.34, n.3, p.272-277, 2012.

SGNAOLIN, V.; PRADO, A. E.; FIGUEIREDO, L. Adesão ao tratamento farmacológico de pacientes em hemodiálise. **J Bras Nefrol**, v.34, n.2, p.109-116, 2012.

SHINABERGER, C. S. et al. Longitudinal associations between dietary protein intake and survival in hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis**, v.48, p.37-49, 2006.

SHINABERGER, C. S. et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? **Am J Clin Nutr**, v.88, n.6, p.1511-8, 2008.

SIEMS, W. et al. Oxidative Stress in Renal Anemia of Hemodialysis Patients Is Mitigated by Epoetin Treatment. **Kidney Blood Press Res**, v.28, p.295-301, 2005.

SNAEDAL, S. et al. Comorbidity and Acute Clinical Events as Determinants of C-Reactive Protein Variation in Hemodialysis Patients: Implications for Patient Survival. **Am J Kidney Dis**, v.53, n.6, p.1024-1033, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supra-desnível do segmento ST. **Arq Bras Cardiol**, v.89, n.4, p.89-131, 2007.

SÖDERGREN, E. et al. Re-evaluation of the ferrous oxidation in xylenol orange assay for the measurement of plasma lipid hydroperoxides. **J Biochem Biophys Methods**, v.37, n.3, p.137-146, 1998.

SOEJIMA, A. et al. Alteration of redox state of human serum albumin before and after hemodialysis. **Blood Purif**, v.22, n.6, p.525-9, 2004.

SOMMERBURG, O. et al. Does treatment of renal anemia with recombinant erythropoietin influence oxidative stress in hemodialysis patients? **Clin Nephrol**, v.53, p.23-29, 2000. Supplement 1.

STEER, K. A. et al. Aspirin protects low density lipoprotein from oxidative modification. **Heart**, v.77, p.333-337, 1997.

STENVINKEL, P. et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. **Kidney International**, v.55, p.1899-1911, 1999.

STEVENS, P. E.; FARMER, C. K. T. Chronic kidney disease and life expectancy. **Nephrol Dial Transplant**, v.27, p.3014-3015, 2012.

SUASSUNA, P. G. A.; BASTOS, M. G. Doses intermitentes de estatina em pacientes em hemodiálise com LDL-colesterol espontaneamente baixo. **Arq Bras Cardiol**, v.90, n.2, p.114-121, 2008.

THOMÉ, S. F.; BARROS, E. Prevenção das Doenças Renais. In: BARROS, E.; MANFRO, R. C.; THOMÉ, F. S.; GONÇALVES, L. F. S. **Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento**. 2ª ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul LTDA, 1999. p.55-67.

TREVISAN, M. et al. Correlates of Markers of Oxidative Status in the General Population. **J Epidemiol**, v.154, p.348-356, 2001.

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. **Inflamm Res**, v.44, p.1-10, 1995.

VASCONCELOS, S. M. L. et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Quim Nova**, v.30, n.5, p.1323-1338, 2007.

VECCHI, A. F. et al. Free and total plasma malondialdehyde in chronic renal insufficiency and in dialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, n.24, p.2524-2529, 2009.

VIANA, M. R.; RODRIGUEZ, T. T. Complicações cardiovasculares e renais no diabetes *mellitus*. **R. Ci. med. biol**, v.10, n.3, p.290-296, 2011.

VIEGAS-JR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Quim Nova**, v.29, n.2, p.326-337, 2006.

WAGNER, M. et al. Endogenous Erythropoietin and the Association with Inflammation and Mortality in Diabetic Chronic Kidney Disease. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.6, p.1573-1579, 2011.

WATERMAN, M. et al. Aspirin promotes low density lipoprotein susceptibility to oxidative modification in healthy volunteers. **Isr Med Assoc J**, v.11, n.12, p.730-734, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 1998.

WU, C. C. et al. Calcitriol treatment attenuates inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. **Tohoku J Exp Med**, v.223, n.3, p.153-159, 2011.

YAMADA, K. et al. Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. **Am J Clin Nutr**; v.87, p.106-113, 2008.

YEUN, J. Y.; KAYSEN, G. A. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. **Am J Kidney Dis**, v.32, n.6, p.118-125, 1998. Supplement 4.

YOUNG, D. S. Implementation of SI units for clinical laboratory data. **Annals of Internal Medicine**, v. 106, p.114-129, 1987.

ZOCCALI, C. The obesity epidemics in ESRD: from wasting to waist? **Nephrol Dial Transplant**, v.24, p.376-380, 2009.

ANEXO A – Malnutrition Inflammation Score (MIS)

MALNUTRITION INFLAMMATION SCORE (M.I.S.)			
(A) Patients' related medical history:			
1- Change in end dialysis dry weight (overall change in past 3-6 months):			
0	1	2	3
No decrease in dry weight or weight loss <0.5 kg	Minor weight loss (>0.5 kg but <1 kg)	Weight loss more than one kg but <5%	Weight loss >5%
2- Dietary intake:			
0	1	2	3
Good appetite and no deterioration of the dietary intake pattern	Somewhat sub-optimal solid diet intake	Moderate overall decrease to full liquid diet	Hypo-caloric liquid to starvation
3- Gastrointestinal (GI) symptoms:			
0	1	2	3
No symptoms with good appetite	Mild symptoms, poor appetite or nauseated occasionally	Occasional vomiting or moderate GI symptoms	Frequent diarrhea or vomiting or severe anorexia
4- Functional capacity (nutritionally related functional impairment):			
0	1	2	3
Normal to improved functional capacity, feeling fine	Occasional difficulty with baseline ambulation, or feeling tired frequently	Difficulty with otherwise independent activities (e.g. going to bathroom)	Bed/chair-ridden, or little to no physical activity
5- Co-morbidity including number of years on Dialysis:			
0	1	2	3
On dialysis less than one year and healthy otherwise	Dialyzed for 1-4 years, or mild co-morbidity (excluding MCC*)	Dialyzed >4 years, or moderate co-morbidity (including one MCC*)	Any severe, multiple co-morbidity (2 or more MCC*)
(B) Physical Exam (according to SGA criteria):			
6- Decreased fat stores or loss of subcutaneous fat (below eyes, triceps, biceps, chest):			
0	1	2	3
Normal (no change)	mild	moderate	Severe
7- Signs of muscle wasting (temple, clavicle, scapula, ribs, quadriceps, knee, interosseous):			
0	1	2	3
Normal (no change)	mild	moderate	Severe
(C) Body mass index:			
8- Body mass index: BMI = Wt(kg) / Ht²(m)			
0	1	2	3
BMI>20 kg/m ²	BMI: 18-19.99 kg/m ²	BMI: 16-17.99 kg/m ²	BMI<16 kg/m ²
(D) Laboratory Parameters:			
9- Serum albumin:			
0	1	2	3
Albumin> 4.0 g/dL	Albumin: 3.5-3.9 g/dL	Albumin: 3.0-3.4 g/dL	Albumin: <3.0 g/dL
10- Serum TIBC (total Iron Binding Capacity): *			
0	1	2	3
TIBC> 250 mg/dL	TIBC: 200-249 mg/dL	TIBC: 150-199 mg/dL	TIBC: <150 mg/dL
Total Score = sum of above 10 components (0-30):			

MIS. *Major comorbid conditions include congestive heart failure class III or IV, full-blown AIDS, severe coronary artery Disease, moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease, major neurologic sequelae, and metastatic malignancies or s/p recent chemotherapy.

Fonte: KALANTAR-ZADEH, K. et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis**, v.38, p.1251-1263, 2001.

ANEXO B – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa do HHC FMRP-USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

Ribeirão Preto, 06 de outubro de 2010

Ofício nº 3305/2010
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 313ª Reunião Ordinária realizada em 04/10/2010 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido,** de acordo com o Processo HCRP nº 9413/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
FABÍOLA PANSANI MANIGLIA
PROF. DR. JOSÉ ABRÃO CARDEAL DA COSTA (Orientador)
Depto. de Clínica Médica – Divisão de Nefrologia

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Efeitos da administração de ácido acetilsalicílico nos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes em hemodiálise.

Pesquisadora responsável: Fabíola Pansani Maniglia

Orientador: Prof. Dr. José Abrão Cardeal da Costa

Gostaria de convidá-lo a participar deste projeto, o qual possui o objetivo de verificar os efeitos do uso de anti-inflamatório nos marcadores bioquímicos de inflamação e de estresse oxidativo em pacientes em hemodiálise.

Você precisará fazer uso do anti-inflamatório durante um período de 2 meses. Será feita a coleta de sangue (6ml) de forma semelhante aos seus exames de rotina, no início do estudo, após 30 dias e no final dos 2 meses de uso do medicamento. Também serão solicitadas informações como: idade, cor, gênero, tabagismo, escolaridade, atividade profissional, prática de atividade física, peso seco, estatura, tempo de hemodiálise, doenças associadas, medicações em uso, eventos clínicos prévios e hábitos alimentares.

Destacamos que a sua participação é voluntária e não obrigatória. Você pode deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, basta avisar o responsável, sem qualquer prejuízo para seu tratamento ou para o hospital. Além disso, garantimos que seus dados pessoais são confidenciais e apenas os resultados serão divulgados em publicações científicas sem identificação dos pacientes.

Eu, _____

Entendo que a participação neste estudo não causará nenhum dano a minha saúde. Que as informações obtidas neste trabalho são confidenciais, e que os resultados desta pesquisa poderão ser publicados em revistas com sigilo da identidade dos participantes. E que receberei a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa a que serei submetido. E terei a liberdade de retirar meu consentimento e deixar de participar do estudo, a qualquer momento, sem que isso acarrete qualquer tipo de prejuízo.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de 20____

Voluntário

APÊNDICE B – Resultados dos marcadores bioquímicos analisados separados quanto ao número de participantes no início e final do estudo

Tabela 6 – Resultados dos marcadores bioquímicos de inflamação e estresse oxidativo separados quanto ao número de participantes no início e final do estudo. Ribeirão Preto (SP), 2011.

Variáveis bioquímicas	T0		T1		T2
	(n=42)	(n=36)	(n=38)	(n=36)	(n=36)
	Média (Desvio Padrão) Mediana (Mínimo - Máximo)				
Albumina (g/dL)	5,21 (0,59) 5,26 (4,01 - 6,14)	5,23 (0,58) 5,22 (4,01 - 6,14)	4,85 (0,81) 5,01 (3,28 - 6,28)	4,91 (0,79) 5,05 (3,28 - 6,28)	3,70 (0,40) 3,72 (3,03 - 4,47)
PCR-us (mg/L)	8,30 (9,09) 5,3 (0,36 - 46,2)	9,02 (9,6) 6,35 (0,51 - 46,2)	7,88 (8,95) 4,1 (0,34 - 33,4)	8,2 (9,09) 4,6 (0,34 - 33,4)	6,37 (8,90) 3,25 (0,33 - 38,1)
MDA (µMol/g pt)	0,04 (0,02) 0,05 (0,01 - 0,08)	0,04 (0,03) 0,05 (0,03 - 0,08)	0,05 (0,02) 0,05 (0,03 - 0,09)	0,05 (0,02) 0,05 (0,03 - 0,09)	0,05 (0,02) 0,05 (0,02 - 0,11)
FOX (µMol/g pt)	0,20 (0,08) 0,18 (0,05 - 0,47)	0,02 (0,09) 0,18 (0,05 - 0,47)	0,38 (0,18) 0,33 (0,12 - 0,88)	0,38 (0,19) 0,34 (0,12 - 0,88)	0,17 (0,06) 0,17 (0,05 - 0,29)
GSH (µMol/g pt)	3,86 (1,02) 3,9 (1,62 - 6,22)	3,91 (1,05) 3,9 (1,62 - 6,22)	4,41 (1,14) 4,45 (1,38 - 6,34)	4,36 (1,14) 4,42 (1,38 - 6,34)	1,25 (0,51) 1,18 (0,3 - 3,1)
Vitamina A (µMol/L)	3,20 (1,2) 2,87 (1,21 - 6,47)	3,14 (1,1) 2,87 (1,21 - 6,47)	2,78 (0,86) 2,91 (0,68 - 4,15)	2,81 (0,80) 2,91 (1,49 - 4,15)	2,86 (1,09) 2,87 (1,21 - 5,83)
Vitamina E (µMol/L)	20,80 (6,44) 20,05 (11,3 - 39,24)	20,78 (6,49) 19,66 (11,7 - 39,24)	20,45 (6,14) 18,48 (12,35 - 35,3)	20,59 (6,28) 19,11 (12,35 - 35,3)	22,93 (7,86) 22,13 (11,4 - 46,4)

T0: Tempo 0 (antes da intervenção medicamentosa); T1: Tempo 1 (aos 30 dias); T2: Tempo 2 (aos 60 dias); PCR-us: proteína C-reativa ultrasensível; MDA: malondialdeído; FOX: total de hidroperóxidos; GSH: glutatona reduzida; pt: proteína.

APÊNDICE C – Exames bioquímicos complementares

Tabela 7 – Valores de exames bioquímicos complementares correspondentes ao início do estudo (n=42). Ribeirão Preto (SP), 2011.

Variáveis	Média (DP)	Mínimo	Mediana	Máximo
Hb (g/dL)	11,0 (1,3)	8,9	10,9	13,3
Ht (%)	33,7 (4,0)	26,0	34,0	41,0
Ureia pré-HD (mg/dL)	127,5 (32,8)	69,0	122,0	194,0
Ureia pós-HD (mg/dL)	37,1 (13,3)	16,0	36,0	70,0
Creat (mg/dL)	8,6 (3,1)	3,4	7,9	16,3
Kt/V	1,5 (0,2)	1,2	1,5	2,1
Ca (mg/dL)	9,5 (1,2)	7,2	9,2	13,3
P (mg/dL)	5,4 (1,5)	3,1	5,4	9,3
K (mEq/L)	4,9 (0,7)	3,7	4,8	6,6

Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito, HD: hemodiálise; Creat: creatinina; Ca: cálcio total; P: fósforo inorgânico; K: potássio.

APÊNDICE D – Albumina sérica e Índice de Massa Corporal ao início do estudo

Tabela 8 – Valores individuais de albumina sérica e Índice de Massa Corporal (IMC) ao início do estudo (n=42). Ribeirão Preto (SP), 2011.

Indivíduos	Albumina (g/dL)	IMC (kg/m ²)	Indivíduos	Albumina (g/dL)	IMC (kg/m ²)
1	4,20	26,0	22	5,38	27,2
2	5,69	31,6	23	5,97	28,9
3	5,92	19,6	24	5,36	29,5
4	4,72	25,9	25	5,81	23,5
5	5,88	28,6	26	5,22	22,3
6	5,85	21,5	27	5,17	22,9
7	5,90	23,8	28	5,31	26,1
8	5,18	30,8	29	5,50	21,3
9	5,40	37,0	30	5,03	39,9
10	5,08	31,0	31	4,96	24,1
11	5,45	25,8	32	5,40	18,6
12	4,58	21,8	33	5,00	24,5
13	4,74	23,9	34	5,92	28,8
14	4,31	25,2	35	6,00	19,0
15	5,22	20,7	36	5,00	34,2
16	4,56	25,1	37	4,20	15,2
17	5,71	17,1	38	4,06	23,2
18	5,50	27,7	39	5,92	15,0
19	5,29	28,7	40	4,08	19,7
20	6,14	20,9	41	4,01	30,0
21	5,12	20,2	42	5,17	24,9

APÊNDICE E – Lista de valores de referência utilizados nos resultados para avaliar variáveis bioquímicas

Albumina	>3,8g/dL	FOUQUE et al., 2008
PCR-us	<5,1mg/L	NASCIMENTO et al., 2004
Vitamina A	>0,7µMol/L	YOUNG, 1987
Vitamina E	16 a 36µMol/L	YOUNG, 1987